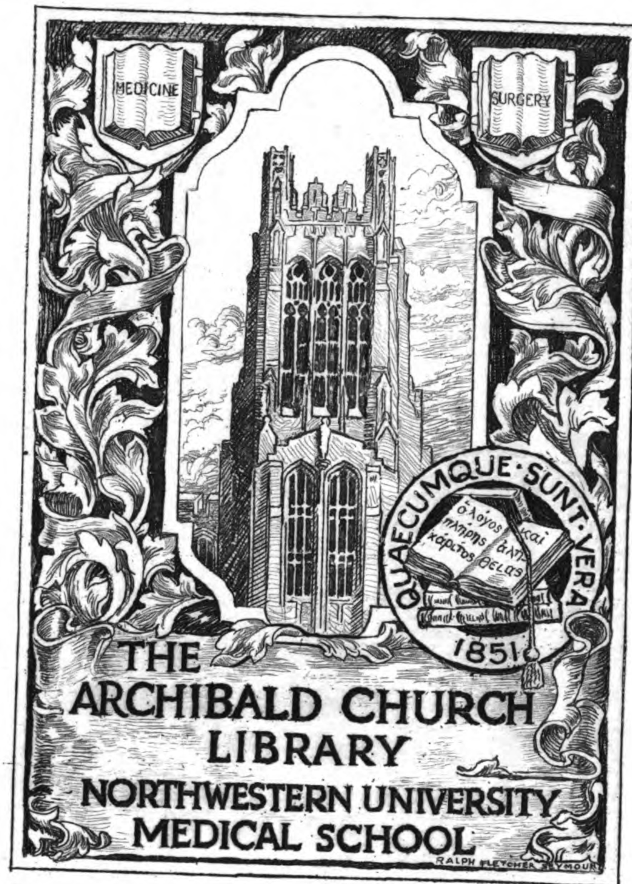

MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN MÜNCHEN, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

UND

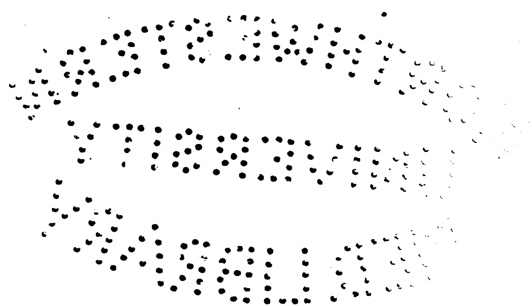
Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN MÜNCHEN

Achtundneunzigster Band

(Mit 23 Abbildungen und 14 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1923



Inhalt des 98. Bandes.



I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin und aus der III. medizinischen Klinik.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers.

V. Mitteilung: Elektrographische Untersuchungen am isolierten Froschherzen[1]).

Von

G. Joachimoglu und **E. Mosler.**

(Mit 1 Abbildung und 11 Kurven.)

(Eingegangen am 8. XI. 1922.)

Die Versuche, über die im folgenden berichtet werden soll, bilden die Fortsetzung der von Joachimoglu[2]) vor 6 Jahren angestellten Untersuchungen über die Wirkung der drei Kampferisomeren auf das isolierte Froschherz. Joachimoglu konnte zeigen, daß gesättigte Kampferlösungen am isolierten normalen Froschherzen Ventrikelstillstand hervorrufen. Das Herz erholt sich aus diesem Stillstand spontan (spontane Reversibilität). Bei schwächeren Konzentrationen (1 : 4000 bis 1 : 5000) sieht man Zunahme der Pulshöhe. Es wurden diese Konzentrationen als die therapeutischen bezeichnet. Damit ist einwandfrei nachgewiesen, daß der Kampfer auch auf das normale unvergiftete Herz wohl charakterisierte Wirkungen ausübt, eine Tatsache, die von einigen Autoren ignoriert wird. Es lag nun nahe, auch die Veränderungen des Elektrogramms am isolierten Froschherzen nach Kampferapplikation zu studieren, in der Hoffnung, einen besseren Einblick in diese Verhältnisse zu erlangen. Es sei zunächst die Versuchsanordnung geschildert.

1) Nach einem Vortrag in der Abteilung »Pharmakologie« der Naturforscherversammlung in Leipzig, September 1922.

2) Vgl. Dieses Archiv 1917, Bd. 80, S. 1, 259 u. 282; 1920, Bd. 88, S. 364.

Das nach den Angaben von Straub isolierte Froschherz wurde in einen Zylinder gebracht, der mit Ringerlösung angefüllt war (s. Abb. 1). In diese Ringerlösung wurden in Anlehnung an die Versuchsanordnungen von H. Straub[1]) und von Boden und Neukirch[2]) zwei etwas zylindrisch gebogene Platinelektroden gebracht von etwa 4 qcm Fläche. Die Mitte der einen Elektrode war einige Millimeter vom Sinus in der Ringerlösung entfernt, die Mitte der anderen Elektrode einige Millimeter von der Herzspitze. Die Platinelektroden waren durch Platinstäbe in Klemmschrauben außerhalb der Ringerlösung eingefügt. Von dort wurde durch Kupferdraht zum Siemens & Halskeschen Galvanometer abgeleitet. Die in das Herz eingeführte Glaskanüle wurde durch einen Gummischlauch mit einer Mareyschen Kapsel (*M.K.*) verbunden, die mit feinem Kondomgummi überzogen war. Auf der Mitte des Kondomgummis befindet sich ein Hebel, der zu einem Spiegelchen (*S*) führt. Die Bewegungen des Spiegelchens werden durch zweckentsprechende Hebel- und Spiegelkonstruktion in dieselbe Ebene wie die elekrokardiographischen Ausschläge gebracht, so daß also nunmehr elektrische Erregung und mechanischer Effekt superponiert zusammen auf einem Filmstreifen schreiben. Selbstverständlich ist der elektrische Ausschlag stets früher auf der Kurve sichtbar als der langsamer durch Luft übertragene Effekt der Herzkontraktionen. Das auf diese Weise erhaltene Tonogramm muß jedoch wegen der sehr hohen Ausschläge durch ein Regulierventil wesentlich abgedämpft werden.

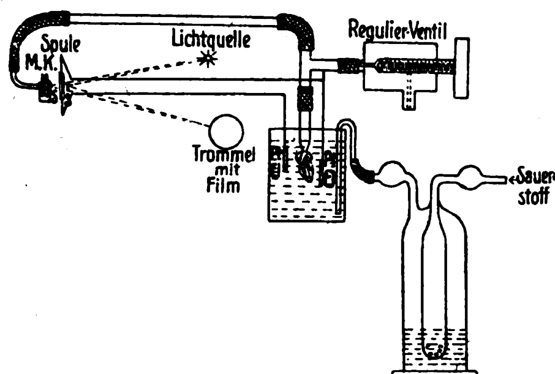


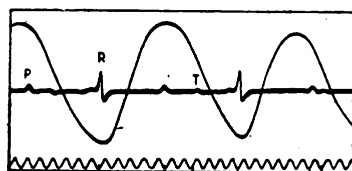
Abb. 1.

In diesem Tonogramm sieht man häufig bei gut ausgesprochener Systole des Ventrikels lediglich Berge und Täler (s. Kurve 1). Mitunter, zumal bei langsamer Herzaktion und bei eventuell vorhandenen Reizleitungsstörungen, sieht man die Vorhofsystole als eine kleine Welle (*a*-Welle) vor der Ventrikelwelle (*v*-Welle) oder auf dem anakroten Teil der Hauptwelle sich markieren (s. Kurve 2). Es ist selbstverständlich, daß man bei der gewöhnlichen Registrierung der-

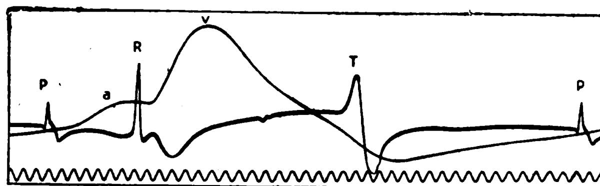
1) H. Straub, Zeitschr. f. Biologie Bd. 53, S. 499 und Bd. 58.

2) Arch. f. d. ges. Physiologie 1918, Bd. 171, S. 140.

artige Erhebungen in dem anakroten Teil der Kurve nicht zu sehen bekommt, weil die Registriertrommel im Verhältnis zu dieser Ver-

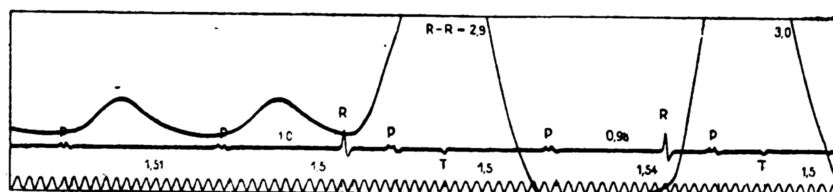


Kurve 1.



Kurve 2.

suchsanordnung sich viel zu langsam bewegt. Das Tonogramm des Vorhofs verläuft träger als das steile Tonogramm des Ventrikels. Bei Ventrikelstillstand und isolierter Vorhofstätigkeit, auch selbst wenn nur einige Fasern des Vorhofs sich kontrahieren, kommt doch noch häufig ein Tonogramm bei dieser Anordnung zustande, welches natürlich wesentlich niedriger sich gestaltet (s. Kurve 3). Daß nicht



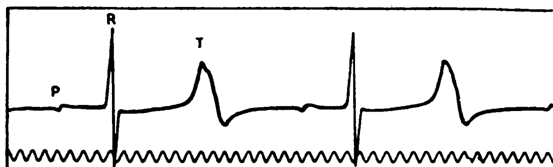
Kurve 3. Nach Applikation von d-Kampfer 1 : 3000.

in allen Versuchen ein Tonogramm des Vorhofs sich durch eine Erhebung deutlich von dem Ventrikeltonogramm abhebt, liegt daran, daß wir bei den oft sehr hohen Ausschlägen, die der Ventrikel gab, sehr stark durch das Regulierventil dämpfen mußten, um die ganze Kurve noch auf den Filmstreifen heraufzubekommen. Bei einer solchen starken Dämpfung wird dann die niedrige Vorhofswelle häufig undeutlich.

Da sich in unseren ersten Versuchen stets schnell Abnahme der Herzkraft und Veränderungen in der Reizleitung spontan zeigten, so haben wir später aus einer Sauerstoffbombe Sauerstoff durch die Ringerlösung geleitet (s. Abb. 1). Diese Sauerstoffzufuhr haben wir nur während der kurzen elektrokardiographischen Aufnahmen unterbrochen, damit nicht durch emporsteigende Sauerstoffbläschen zwischen Elektroden und Herz eine Unterbrechung der Leitung auftritt. Auf diese Weise gelang es uns, das Herz in der Ringerlösung viele Stunden auf der gleichen Leistungsfähigkeit zu erhalten. Veränderungen inotroper und dromotroper Art traten nun nicht mehr spontan auf.

Bevor wir nun zu den Veränderungen des Elektrokardiogramms unter der Kampferwirkung eingehen, möchten wir einiges über das Elektrokardiogramm des Froschherzens, speziell des isolierten Froschherzens, sagen.

Ein in situ abgeleitetes Herz zeigt oft ein Elektrokardiogramm, in dem die einzelnen Zacken *P*, *R*, *S*, *T* gut ausgeprägt sind (s. Kurve 4).

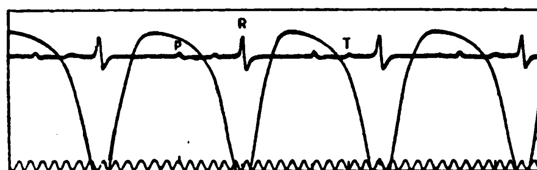


Kurve 4.

Allerdings kann es vorkommen, daß *P* bereits hier negativ ist, wie auf unserer Kurve; in anderen Fällen können die Zacken, besonders die *T*-Zacke kaum erkennbar sein. Sie kann auch, ohne daß ein Grund hierfür anzugeben wäre, sich schon normalerweise (doch was heißt beim Frosch normal?) negativ gestalten. Reizleitungsstörungen geringeren Grades, d. h. I. und II. Grades haben wir auch wiederholt bei dem noch in situ liegenden Herzen des aufgeschnittenen Frosches beobachtet. Das nach Straub isolierte Herz zeigt fast regelmäßig kurz nach der Präparation, selbst wenn vorher eine durchaus normale Herztätigkeit vorhanden gewesen ist, besonders bei hoher Temperatur des Versuchsraumes, partiellen oder totalen Herzblock. Indessen erholt sich das Herz, wenn es in die mit Sauerstoff gespeiste Ringerlösung gebracht wird. Und nunmehr haben wir für die nächsten Stunden eine Konstanz, wie schon erwähnt, in bezug auf ino-, chrono- und dromotrope Vorgänge, die es uns ermöglicht, Versuche anzustellen und diese dann eindeutig zu bewerten. Auch weisen die Elektrogramme der verschiedenen isolierten Froschherzen in unserer Versuchsanordnung eine gewisse Regelmäßigkeit der Zacken und Streckenverhältnisse auf, auf die wir des näheren eingehen müssen.

Diese gewisse Konstanz, die wir bei unserer Versuchsanordnung erzielt haben, ist außerordentlich wertvoll, zumal wenn man berücksichtigt, daß es bis jetzt zwei Forschern nicht gelungen ist, das gleiche Elektrogramm vom isolierten Froschherzen aufzufinden. Ob dabei individuelle Verschiedenheiten der Frösche, die sicher vorhanden sind, die Hauptrolle gespielt haben, oder ob die Verschiedenheiten auf die verschiedene Versuchsanordnung der einzelnen Autoren zurückzuführen sind, lassen wir dahingestellt.

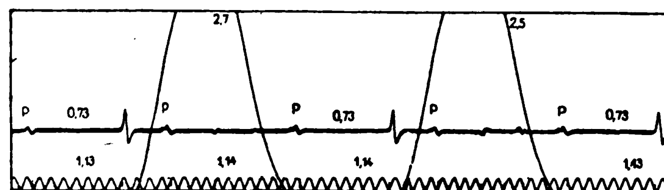
In dem Elektrogramm des isolierten Froschherzens fällt zunächst die markante steile und flinke *R*-Zacke auf (s. Kurve 1 und 5). Vor



Kurve 5.

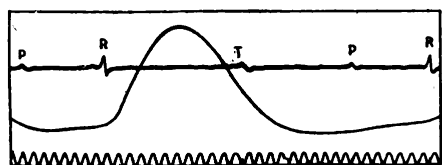
R sieht man zwei Schwankungen, von denen die zeitlich zuerst erfolgende als *P*-Zacke gedeutet werden muß, die zu der betreffenden *R*-Zacke gehört. Es läßt sich dies leicht beweisen, wenn man Kurven analysiert, in denen nur noch diese Zacke und das dazugehörige Vorhofstonogramm übrig geblieben ist, nachdem Ventrikelstillstand erfolgt war (s. Kurve 3). Das *P*-*R*-Intervall ist also bei unserer Versuchsanordnung stets verlängert, in unseren Kurven 0,5—0,9 Sekunden lang. Die kurze, auf die *P*-Zacke folgende kleine Schwankung, muß ohne Zweifel als *T* erkannt werden und zwar als das *T*, das zu dem letzten *R* gehört (s. Kurve 1 und 5). Es geht dies einmal mit Sicherheit daraus hervor, daß diese Schwankung stets in einem bestimmten Abstand sich von dem dazugehörigen *R* befindet, andererseits auch daraus, daß diese Zacke verschwindet, wenn *R* verschwindet und sofort, wenn *R* auftritt, auch wieder vorhanden ist (s. Kurve 3). Es ist also die von A. Hoffmann als Strecke β bezeichnete Linie in unserer Versuchsanordnung stets sehr lang (etwa 1,0 Sekunden), so lang, daß in diese Strecke β bereits ein neues *P* ständig hineinplatzt. Die *T*-Schwankung selbst ist in unserer Versuchsanordnung stets aufzufinden. Sie ist allerdings nur eine kleine, flache, diphasische, meistens positive Erhebung. In den Fällen, wo sie anscheinend anfangs nicht vorhanden war, haben wir sie doch durch geringe Drehungen der Elektroden (Zentrieren der Elektroden auf Sinus und Spitze) noch darstellen können.

Eine andere Normalkurve zeigt uns, daß auch normalerweise in unserer Versuchsanordnung bereits Reizleitungsstörungen im Sinne



Kurve 6.

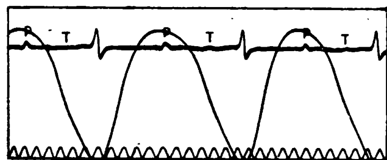
des Systolenausfalles, im Sinne des partiellen Blockes, stattfinden können (s. Kurve 6, Kurve desselben Frosches wie in Kurve 3 vor der Kampferinjektion). Die erste Phase der *T*-Schwankung in dieser Kurve ist negativ. Diesen Verhältnissen der langen Strecken α und β muß man selbstverständlich in der Bewertung der nun zu beschreibenden Veränderungen voll Rechnung tragen. Wir wollen nur noch bemerken, daß in einer kleineren Anzahl von Fällen ein »normaler« Erregungsablauf *PRT* vorkommt (s. Kurve 7). Zu den Versuchen benutzten wir wässerige (Ringerlösung) Kampferlösungen. Über die Eigenschaften der angewandten Präparate ist in der II. Mitteilung das nötige gesagt. Die Kampferapplikation wurde in der Weise vorgenommen, daß wir mit einer Rekordspritze und einer langen Kanüle durch den Verbindungsschlauch aus der Herzkanüle die Ringerlösung entfernten und durch eine kampferhaltige Ringerlösung ersetzten.



Kurve 7.

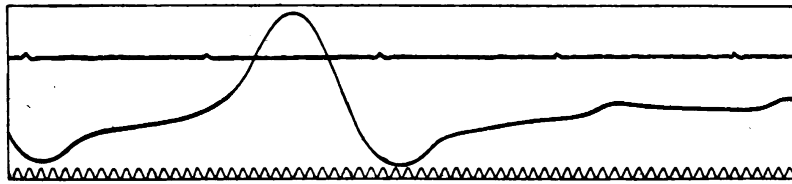
Die elektrischen Veränderungen nach Kampferapplikation sind nun mannigfacher Art gewesen. Vorweg zu schicken ist, daß auch hier, wie in den früheren Versuchen von Joachimoglu, die drei Kampferisomeren eine gleiche Wirkung ausüben, so daß wir nach dieser Richtung hin die Resultate zusammen besprechen können.

Die *P*-Zacke besitzt eine außerordentliche Widerstandskraft gegen unsere Manipulationen. Erst wenn ein völliges Absterben eingetreten ist, verschwindet auch die *P*-Zacke, sie bleibt sonst morphologisch genau in ihrer Ursprünglichkeit erhalten, wenn auch die anderen Zacken und Strecken sich noch so hochgradig verändert haben oder gar völlig verschwunden sind. Besteht Ventrikelstillstand, so sieht man in der Tonogrammkurve nur noch die kleine Vorhofswelle der *P*-Zacke nachfolgen, ein Zeichen, daß elektrische Erregung und mechanischer Effekt vollkommen Hand in Hand gehen (s. Kurve 3). Auch bei dem durch konzentrierte Kampferlösung hervorgerufenen Kammerwühlen verändert sich die *P*-Zacke in keiner Weise. Kurve 8a zeigt die Kurve und das Tonogramm eines Frosches vor der Kampherapplikation. In Kurve 8b sieht man als Ausdruck des Kammerwühlens im Elektrogramm kleinste



Kurve 8a. Vor der Kampferapplikation.

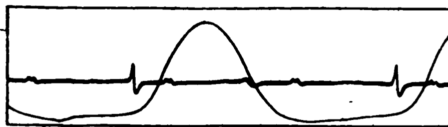
Zitterungen, während die *P*-Zacke unverändert fortbesteht. Das Tonogramm zeigt hier mitunter sehr hohe Ventrikelausschläge, je



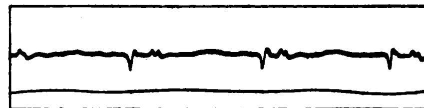
Kurve 8b. Nach Applikation von d-Kampfer 1:600.

nachdem die einzelnen Kammerabschnitte während des Wühlens ihre Wirkung addieren oder subtrahieren. Das Vorhofstonogramm ist während des Wühlens, der *P*-Zacke nachfolgend, gut sichtbar.

Die *R*-Zacke zeigt nach Kampferzufuhr Veränderungen mannigfacher Art. Anfangs tritt fast gesetzmäßig eine Umdrehung der *R*-Zacke, ein sog. abwärts dirigiertes *R*, auf. Diese Veränderung in der *R*-Zacke begleitet ein sehr hohes Ventrikeltonogramm. Nach einiger Zeit erholt sich die *R*-Zacke aus ihrer Negativität wieder zu ihrer ursprünglichen Positivität, eine Umwandlung, die besonders schön auf einer unserer Kurven zu sehen war. Leider eignet sich diese



Kurve 9a. Vor dem Versuch.



Kurve 9b. Nach Applikation von destilliertem Wasser.

Kurve infolge ihrer Länge nicht zur Reproduktion. Gleichzeitig mit der Rückkehr der *R*-Zacke zur Positivität wird auch die *v*-Welle wieder wesentlich niedriger. Diese Umwandlung aus abwärts dirigiertem *R* in ein aufwärts dirigiertes *R* geht, was besonders interessant ist, über eine anscheinend isoelektrische Strecke vonstatten, doch wäre es gänzlich verkehrt, hier keine elektrische Erregung mehr annehmen zu wollen. Die gleichbleibende hohe *v*-Welle und die wenn auch nur minimal angedeutete *T*-Schwankung belehrt uns darüber, daß elektrische Erregung selbstverständlich vorhanden ist, wenn sie auch in unserer Ableitung, die ja ein starres System bildet, für einige wenige Herzschläge unsichtbar bleiben muß; nämlich für diejenigen Herzschläge, wo bei dem Übergang vom positiven zum negativen *R* die beiden Schenkel sich so ausgleichen, daß eine anscheinend isoelektrische Strecke vorhanden ist. Wiederholt haben wir auch eine Spaltung von *R* beobachtet.

Die Veränderungen der T-Schwankung sind eigentlich bei unseren Versuchen nur geringfügiger Art gewesen. Es mag dies aber zum Teil wenigstens daran liegen, daß die stets diphasische T-Schwankung nur sehr flach ist, so daß also häufig die Diphasie sehr schwierig zu erkennen war. Wenn dies aber der Fall ist, so ist naturgemäß die Bewertung, ob die T-Schwankung positiv oder negativ sich gestaltet, außerordentlich schwierig. Trotzdem ist es uns in einigen Versuchen einwandfrei gelungen, festzustellen, daß auch nach Kampferzufuhr die T-Schwankung vorübergehend negativ geworden war.

Die R-Zacke erholte sich stets wieder in unseren Versuchen, sowohl nach toxischen wie nach therapeutischen Kampherkonzentrationen, selbst dann, wenn vollkommener Ventrikelstillstand oder Kammerwühlen aufgetreten war (s. Kurve 3 und 8a und b). Die Erholung nach Kammerwühlen wurde deshalb nicht reproduziert, weil diese Kurve fast identisch der Aufnahme vor Kampferapplikation (8a) ist. Besonders wichtig erscheint uns nun die Tatsache, daß zugleich mit dem Wiederauftreten der R-Zacke auch sofort die v-Welle in voller Höhe wieder vorhanden ist.

Über die Veränderungen der einzelnen Strecken, die nach Kampferapplikation auftreten, gibt uns die nebenstehende Tabelle Auskunft. Wir benutzen auch hier die Nomenklatur von A. Hoffmann, indem wir als Strecke α das P-R-Intervall, als Strecke β das R-T-Intervall und als Strecke γ das T-P-Intervall bezeichnen.

Wir haben für die Tabelle 6 Frösche von 13 Versuchen ausgewählt, bei denen man infolge der Reinheit der Kurven die Zählungen mit absoluter Genauigkeit ausführen konnte.

Wir haben 4—6 Herzrevolutionen durchgezählt. Die hinter der Klammer sich befindenden Zahlen sind die Mittelzahlen. Für diese Tabelle kommen selbstverständlich nur die therapeutischen Kampferkonzentrationen in Frage, da ja nach toxischen Dosen Ventrikelstillstand oder Kammerwühlen eintritt, also eine Ausrechnung der Strecken nicht möglich ist.

Die an und für sich schon in unseren Versuchen recht lange Strecke α (auf der Tabelle zwischen 0,51 und 0,904 Sekunden lang) wird nach Kampferzufuhr hin wesentlich länger, so daß die Breite der Mittelwerte nach Kampferapplikation nunmehr zwischen 0,596 bis 1,112 Sekunden schwankt. Nur in einem Fall (Tabelle, Fall 6) tritt keine Veränderung auf.

Die Strecke β, deren Mittelwert zwischen den Breiten 0,516 und 1,241 Sekunden schwankt, verändert sich nicht in dieser konstanten Weise wie die Strecke α. Sie ist mitunter wesentlich länger ge-

Tabelle.

Frosch	α	β	γ	$P-P$	$R-R$	Bemerkungen
1. Vor Kampfer	0,9 0,9 0,92 0,9 0,9 } 0,904	1,24 0,95 1,15 0,95 1,26 } 1,11	0,53 0,17 0,46 0,22 0,46 } 0,368	1,41 1,37 1,38 1,41 1,4 } 1,394	1,4 1,4 1,4 1,4 1,4 } 1,4	—
Nach Kampfer Kampfer 1:1000 $11^h\,43'$ Aufnahme $11^h\,48'$	1,1 1,14 1,12 1,12 1,08 } 1,112	0,8 0,81 0,78 0,78 0,79 } 0,792	0,52 0,54 0,55 0,59 0,6 } 0,560	2,48 2,46 2,45 2,5 2,5 } 2,478	4,9 4,94 5,0 5,02 5,07 } 4,986	Block 1:2
2. Vor Kampfer	0,73 0,73 0,73 0,73 0,73 } 0,73	0,8 0,8 0,8 0,8 0,8 } 0,8	0,73 0,75 0,75 0,75 0,75 } 0,746	1,12 1,15 1,15 1,15 1,13 } 1,14	2,7 2,7 2,7 2,5 2,7 } 2,66	Block 1:2
Nach Kampfer Kampfer 1:3000 $11^h\,52'$ Aufnahme $11^h\,55'$	1,0 0,98 0,92 0,86 } 0,94	1,0 1,0 0,97 } 0,99	1,0 1,03 1,17 } 1,066	1,5 1,5 1,54 1,5 } 1,51	2,9 3,0 2,9 } 2,933	Block 1:2
3. Vor Kampfer	0,57 0,63 0,6 0,6 0,59 } 0,598	0,76 0,79 0,75 0,79 0,75 } 0,768	0,23 0,25 0,21 0,25 0,25 } 0,238	1,1 1,15 1,13 1,12 1,13 } 1,126	1,1 1,15 1,12 1,15 1,1 } 1,124	—
Nach Kampfer Kampfer 1:5000 $11^h\,54'$ Aufnahme $11^h\,58'$	0,72 0,72 0,72 0,76 0,76 } 0,736	1,46 1,45 1,5 1,45 1,46 } 1,464	0,25 0,27 0,21 0,24 0,24 } 0,242	1,2 1,23 1,24 1,2 1,22 } 1,218	2,45 2,43 2,45 2,45 2,45 } 2,446	Block 1:2
4. Vor Kampfer	0,52 0,5 0,5 0,5 0,55 } 0,514	0,96 0,93 0,94 0,95 0,94 } 0,944	0,3 0,28 0,28 0,35 0,28 } 0,298	1,15 1,2 1,1 1,22 1,13 } 1,218	1,15 1,15 1,17 1,17 1,16 } 1,16	—
Nach Kampfer Kampfer 1:6000 $11^h\,20'$ Aufnahme $11^h\,24'$	0,62 0,58 0,6 0,58 0,6 } 0,596	0,9 0,95 0,85 1,02 0,88 } 0,92	0,26 0,26 0,35 0,15 0,32 0,25 } 0,265	1,26 1,17 1,27 1,27 1,25 } 1,244	1,23 1,23 1,26 1,3 1,25 } 1,254	—

Frosch	α	β	γ	P—P	R—R	Bemerkung
5. Vor Kampfer	0,73 0,72 0,73 0,78 } 0,74	1,22 1,2 1,23 1,22 1,2 } 1,214	0,55 1,02 0,37 0,99 } 0,733	2,96 2,35 2,95 } 2,753	2,52 2,93 2,35 3,05 } 2,712	—
Nach Kampfer i-Kampfer 1:3000 12^h^ 04′ Aufnahme 12^h^ 05′	0,95 1,0 1,1 } 1,02	—	—	3,15 3,55 3,45 } 3,383	3,2 3,65 3,45 } 3,433	—
6. Vor Kampfer	0,72 0,7 0,73 0,73 0,73 } 0,722	0,5 0,54 0,52 0,5 0,52 } 0,516	0,3 0,27 0,26 0,27 0,26 } 0,272	0,95 0,97 0,98 0,97 0,95 } 0,964	0,99 0,95 0,99 0,98 0,97 } 0,976	—
Nach Kampfer l-Kampfer 1:5000 11^h^ 44′ Aufnahme 11^h^ 45′	0,73 0,75 0,7 0,71 0,71 } 0,72	0,48 0,48 0,5 0,52 0,55 } 0,506	0,62 0,6 0,58 0,58 0,6 } 0,596	0,9 0,9 0,92 0,9 0,91 } 0,906	1,85 1,83 1,82 1,81 1,86 } 1,834	Block 1:2

worden, mitunter ziemlich gleich geblieben und einmal sogar etwas kürzer geworden.

Die Strecke γ, die ja in unseren Versuchen sich wegen der eigenartigen oben beschriebenen Anordnung der Zacken relativ klein gestaltet (zwischen 0,238 und 0,746 Sekunden), hat die Tendenz, wie aus der Tabelle hervorgeht, sich oft nur unbedeutend, mitunter auch beträchtlich zu verlängern. Nur in Versuch 4 fand eine geringe Verkürzung statt.

Ein vor dem Versuch bestehender Herzblock 1:2 bleibt als solcher nach therapeutischer Kampferdosis mit der beschriebenen Veränderung der einzelnen Strecken bestehen. Wiederholt trat ein Block 1:2 aber erst nach der therapeutischen Kampferzufuhr auf, so daß also in diesen Fällen das *R—R*-Intervall sich bedeutend verlängert hat. In denjenigen Fällen, wo kein Block aufgetreten ist, verlängern sich *P—P*- und *R—R*-Intervall in etwa dem gleichen Verhältnis.

Es geht also aus unseren Versuchen hervor, daß die Kampferapplikation einmal einen ausgesprochen negativ dromotropen Effekt auf die Strecke α ausübt und die ganze Herzaktion im Sinne negativ chronotroper Veränderung mit Neigung zur Blockbildung 1:2 beeinflußt.

Interessant wäre es ja nun, die Gründe der Veränderung der Elektrogramme, vor allen Dingen der *R*-Zacke, zu erörtern. Wenn wir uns fragen, warum *R* und mechanischer Effekt bei Kampfer im Gegensatz zu anderen Giften symbath sind, so liegt es nahe daran, zu denken, daß es sich vielleicht um elektrolytische Verschiebungen oder dergleichen handeln könnte. Dies sei zunächst als Arbeitshypothese ausgesprochen. Sowohl bei Digitalis und anderen spezifisch auf das Herz wirkenden Mitteln als auch bei Vergiftung des Herzens mit anorganischen Stoffen (Kalium, NaCl usw.) ist ja die Beobachtung gemacht worden (Kraus und Zondek[1])), daß, nachdem Stillstand eingetreten ist, Potentialunterschiede noch vorhanden sind. Wir können das in einem Versuch, den wir mit destilliertem Wasser ausgeführt haben, vollkommen bestätigen. Es tritt vollkommener Stillstand (s. Kurve 9a und b) ein, obwohl die Potentialunterschiede mannigfacher werden als vor der Vergiftung. Wir möchten sagen, daß hier speziell bei den anorganischen Elektrolyten bei Störungen des osmotischen Gleichgewichts vielleicht Ströme auftreten, die man nicht als Aktionsströme zu bezeichnen mehr berechtigt ist. Wir behalten uns vor, diese Frage noch experimentell zu bearbeiten.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die drei Kampferisomeren gleichsinnige Veränderungen am Elektrogramm des isolierten Froschherzens hervorrufen, daß elektrische Erregung und mechanischer Effekt innig miteinander verknüpft sind. Aktionsströme bei stillstehendem Herzen, wie sie nach anderen Vergiftungen von verschiedenen Beobachtern beschrieben worden sind, kommen hier nicht in Frage. Verschwindet die *R*-Zacke, so verschwindet auch die Ventrikelkontraktion und umgekehrt.

---

1) Klin. Wochenschrift 1922, 1. Jahrg., Nr. 36, S. 1773. Es sei auch auf die Beobachtungen von Seemann, Noyons und Zwaadermaker, Mines usw. hingewiesen. Vgl. Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufs 1921, Bd. II, S. 248.

II.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.
(Vorstand: Prof. Jacobj.)

19. Über den Einfluß der Temperatur auf die Arbeitsleistung des Froschherzens.

Von

Dr. Hsü

und

Dr. H. Walbaum,

Privatdozent und Assistent des Instituts.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 6. XII. 1922.)

Im Hochsommer 1921, als wir Versuche über pharmakologische Wirkungen am Froschherzen anstellen wollten und uns hierzu der von Jacobj[1]) angegebenen Methode am isolierten Herzen bedienten, zeigte sich schon bei den Normalversuchen, daß die Leistungen der Herzen erheblich ungünstiger ausfielen, als das bei früheren Versuchen mit der gleichen Methode der Fall gewesen war. Allerdings war für diese Herabsetzung der Leistungsfähigkeit in gewiß recht erheblichem Maße der schlechte Ernährungszustand der Tiere — infolge des früh einsetzenden warmen Wetters war der Winterschlaf vorzeitig abgebrochen — verantwortlich zu machen, aber es lag nahe, als weitere Erklärung auch die gerade in diesem Sommer ungewöhnlich hohen Zimmertemperaturen (bis zu 38°) heranzuziehen.

Zwar ist Flatow[2]) auf Grund seiner Versuche an dem durch Dreser verbesserten Williamschen Apparate zu dem Ergebnis gekommen, daß die Arbeitsleistung des isolierten Froschherzens durch hohe und niedere Temperaturen nicht wesentlich beeinflußt wird. Es ist jedoch schon früher von Jacobj[1]) betont worden, daß bezüglich

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 44, S. 368.

2) Ebenda Bd. 30, S. 363.

der Arbeitsleistung des Froschherzens Versuche am Williamschen Apparate nicht befriedigen können, da hier das Herz durchaus nicht unter normalen Verhältnissen arbeitet. Abgesehen von den künstlichen Ventilen, mit denen der Apparat versehen ist, strömt hier dem Herzen die Ernährungsflüssigkeit unter recht erheblichem Druck, der sogenannten »optimalen Belastung«, zu, während nach Jacobjs Messungen im Tier der Druck, unter dem das Blut aus der Vene zum Herzen strömt, etwa gleich Null ist. Liegt schon hierin eine sehr wesentliche Abweichung vom Normalen bei Anwendung der William-Dreserschen Methode, so kommt noch ein zweites Moment hinzu, das die Feststellung der Arbeitsleistung betrifft. Die Arbeitsleistung des Herzens wird dargestellt durch das Produkt aus Hubhöhe (bzw. Druck oder Widerstand) und geförderter Blutmenge, also aus zwei in der Norm veränderlichen Faktoren, deren gleichzeitige Messung zur Erzielung eines befriedigenden Ergebnisses unbedingt nötig ist. Diese ist jedoch beim Williamschen Apparate nicht möglich, da hier das Herz überhaupt nicht gegen einen Widerstand, bestenfalls — bei völlig guter Funktion der Ventile — unter einem konstanten Druck arbeitet, der gleich ist der Höhendifferenz zwischen Zufluß- und Abflußrohr, d. h. wenige Zentimeter. Bei der Methode von Jacobj dagegen überwindet das Herz tatsächlich einen durch ein Kapillarrohr dargestellten Widerstand, der, wenn er bei Beginn des Versuchs richtig eingestellt wurde, dem des gesamten großen Blutkreislaufes beim Frosch entspricht. Verändern sich nun die Leistungen des Herzens, so tritt dies auch in der Veränderung des Druckes hervor, der ebenso wie die geförderte Blutmenge durch fortlaufende Messung festgestellt werden kann.

Unter diesen Umständen erschien es wünschenswert, die von Flatow gewonnenen Ergebnisse einer Nachprüfung zu unterziehen.

Um das isolierte Herz unter möglichst normalen Verhältnissen arbeiten zu lassen, war zunächst der normale Blutdruck bei den uns zur Verfügung stehenden Fröschen festzustellen, damit auf Grund dieses normalen Froschblutdruckes die Einstellung des Kapillarwiderstandes auch am isolierten Herzen erfolgen konnte. Zu diesem Zwecke wurde dem in Rückenlage fixierten Tiere, unter Vermeidung jeden Blutverlustes, in die linke Aorta eine mit kleinem Manometer in Verbindung stehende Glaskanüle eingebunden und der nach Öffnung der Verbindung im Manometer entstehende Druck auf ein Kymographion aufgezeichnet. Zwei derart angestellte Versuche ergaben einen Druck von durchschnittlich 31,5 bzw. 30,7 cm H_2O, d. h. etwa 40% weniger als seiner Zeit Jacobj am normalen Frosche

fand. Derart niedrigen Druck erhält man natürlich sehr leicht, wenn bei der Operation Blut verloren gegangen ist. In unserem Falle ist jedoch für diese niedrigen Druckwerte der außerordentlich schlechte Ernährungszustand der Versuchstiere (Temporarien von 20 und 24 g) verantwortlich zu machen. Späterhin, als uns besser genährte Maineskulenten zur Verfügung standen, ergab sich bei einem analog angestellten Versuche ein Blutdruck von 57 cm H_2O, der sich mehrere Stunden fast konstant erhielt.

Bei den nun folgenden Versuchen am isolierten Froschherzen war die Versuchsanordnung ganz die von Jacobj angegebene. Als Nährflüssigkeit verwendeten wir mit Sauerstoff gesättigte Tyrodelösung. Es wurde Bedacht darauf genommen, daß Ernährungsflüssigkeit und die das Herz umspülende Flüssigkeit möglichst gleich temperiert waren, so daß während der Versuche das Herz von außen und von innen etwa der gleichen Temperatur ausgesetzt war. Zur Messung der Temperatur der Ernährungslösung war in dem Röhrensystem möglichst unmittelbar an der Einflußstelle ein kleines Thermometer angebracht; ein ebensolches zeigte die Temperatur der Außenflüssigkeit an. Abkühlung bzw. Erwärmung geschahen im Wasserbade, dem je nach Bedarf Eis oder warmes Wasser zugesetzt wurde. Auf diese Weise konnten wir mit Temperaturen von 7 bis 42° arbeiten. Niedrigere Temperaturen waren angesichts der hohen Zimmertemperaturen bei unserer Versuchsanordnung nicht zu erhalten, und höhere Temperaturen ertrugen unsere Herzen nicht; es trat vielmehr bei 42—43° systolischer Stillstand ein, dem meist ein kurzdauerndes Stadium der Peristaltik (Delirium cordis) vorausging, wie dies schon von Cyon[1]) und Flatow beschrieben worden ist. Flatow gibt in seinen Versuchen 31—32° als obere Temperaturgrenze für die Leistungsfähigkeit des isolierten Froschherzens an. Augenscheinlich denkt er dabei an längere Einwirkung höherer Temperaturen; denn er zitiert eine Bemerkung von Aristow[2]), nach der für kürzere Zeit auch Temperaturen bis zu 40° ertragen werden. In unseren Versuchen handelte es sich durchweg um verhältnismäßig kurzdauernde Einwirkung der hohen Temperaturen; immerhin aber, wenn wir die von Flatow gefundene obere Grenze von 31—32° schon als schädlich annehmen wollen, doch um eine Wirkung von 20 Minuten und mehr. Es liegt deshalb nahe, anzunehmen, daß unsere Versuchsherzen, die bereits seit Wochen in

1) Berichte der Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften 1866, zitiert nach Flatow, a. a. O.

2) Archiv f. Physiologie 1879.

ungewöhnlich hoher Temperatur gelebt hatten, widerstandsfähiger gegen hohe Temperaturen waren, die für sie das »gewohnte Medium« im Sinne Gaules[1]) darstellten. Für die von uns gefundene obere Temperaturgrenze von 42—43° ist von Interesse die Feststellung Thörners[2]), daß bei 43° auch die Erregbarkeit der Esculentanerven aufhört. Ist systolischer Herzstillstand eingetreten, so kann man durch rasche Abkühlung das Herz wieder zum Schlagen, wenn auch nicht zu völliger Erholung bringen, eine Beobachtung, die schon Aristow gemacht hat.

Bevor wir auf die Arbeitsleistung eingehen, sei kurz erwähnt, wie in unseren Versuchen die Pulsfrequenz durch die Temperatur beeinflußt wurde.

Protokoll 1.

Versuch am isolierten Froschherzen vom 1. VIII. 1921.

Zeit	Temperatur °C	Pulszahl pro Minute	Volumen pro Minute in ccm	Blutdruck in cm H_2O	Arbeit pro Minute in g
4h 30′ p. m.	23	58	2,3	36	0,82
5h 27′	20,5	57	1,95	30	0,59
5h 35′	15	39	1,9	31	0,59
5h 46′	10,5	30	1,3	25	0,33
5h 56′	7	22	0,85	20	0,17
6h 06′	8	22	0,7	18	0,13
6h 11′	13	25	1,0	20	0,2
6h 14′	15,5	28	1,0	21	0,21
6h 24′	18	35	1,5	23	0,35
6h 28′	20	39	1,2	23	0,28
6h 42′	24	49	1,4	31	0,43

Daß durch höhere Temperaturen die Pulsfrequenz des Froschherzens gesteigert wird, hat schon Ernst Heinrich Weber festgestellt, und ist seither vielfach bestätigt worden, insbesondere durch längere Versuchsreihen von Cyon und Flatow. Auch unsere Froschherzen zeigten dies Verhalten, d. h. bei sinkender Temperatur trat eine Verlangsamung, bei steigender dagegen eine Beschleunigung der Herzkontraktionen ein. Ersteres, d. h. die Abnahme der Pulsfrequenz mit fallender Temperatur, fanden wir bis zu der äußersten von uns verwendeten Temperatur von 7°, ganz wie Flatow, im Gegensatz jedoch zu Cyon, der von 10° an keine Abnahme der

1) Archiv f. Physiologie 1878.
2) Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1912, Bd. 13, S. 243.

Pulsfrequenz mehr fand (vgl. Protokoll 1). Die Zunahme der Pulsfrequenz mit steigender Temperatur hat jedoch eine obere Grenze: Steigerten wir die Temperatur über 35°, so trat statt der bis dahin beobachteten Beschleunigung eine Verlangsamung der Pulse ein (vgl. Protokoll 2). Ob es sich dabei, wie Flatow angibt, nur um den Ausfall einzelner Kontraktionen oder um eine Verlangsamung des Gesamtrhythmus handelt, läßt sich aus unseren Kurven nicht mit Sicherheit feststellen. Bei 42—43° erfolgte dann, wie erwähnt, systolischer Stillstand. Das Ansteigen der Pulsfrequenz erfolgte in unseren Versuchen von 7—35° ziemlich geradlinig, durchschnittlich etwa um zwei Pulse pro Temperaturgrad; wesentlich steiler dagegen war der Abfall der Pulsfrequenz bei Temperaturen über 35°.

Protokoll 2.

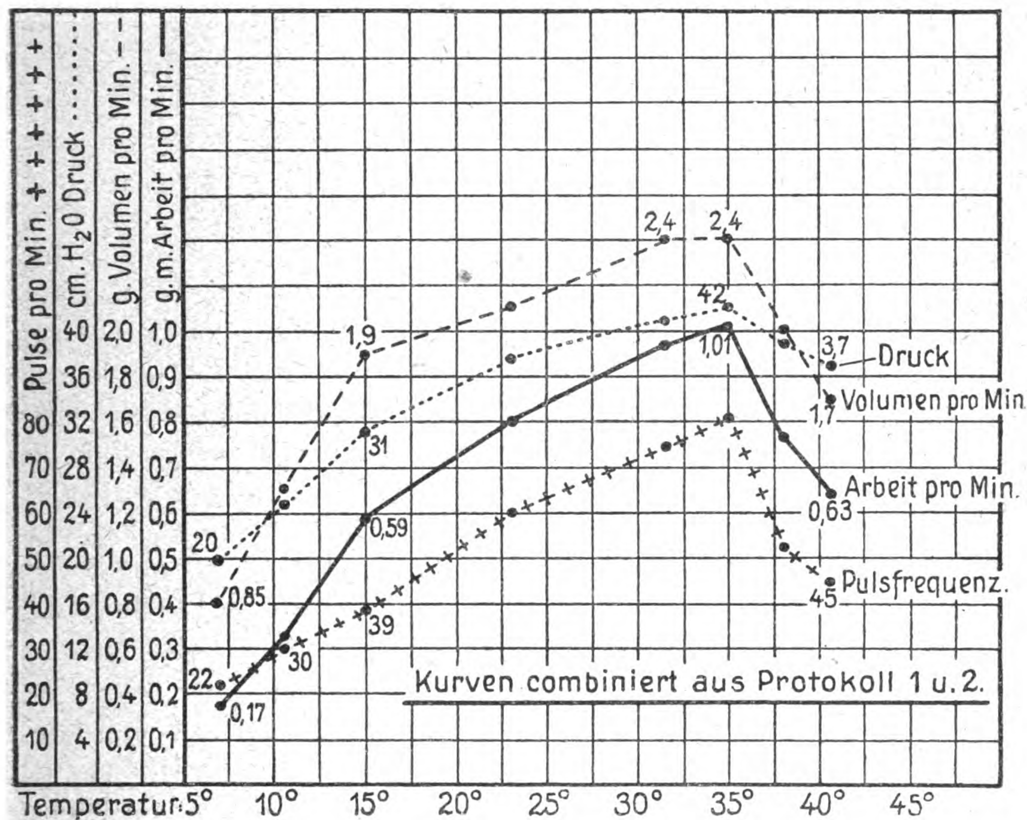
Versuch am isolierten Froschherzen vom 3. VIII. 1921.

Zeit	Temperatur ° C	Pulszahl pro Minute	Volumen pro Minute in ccm	Blutdruck in cm H_2O	Arbeit pro Minute in g
12h 22′ p. m.	23	60	2,1	38	0,80
12h 26′	31,5	74	2,4	41	0,98
12h 28′	35	80	2,4	42	1,01
12h 37′	38	52	2,0	39	0,78
12h 41′	40,5	45	1,7	37	0,63
12h 48′	42	55?	Peristaltik, gleich darauf systolischer Stillstand		

Diese Veränderung der Pulsfrequenz unter der Einwirkung verschiedener Temperaturen braucht an sich noch keine Veränderung der Leistung des Herzens zu bedingen; denn sie könnte durch andere Faktoren ausgeglichen werden. In der Tat fand Flatow einen solchen Ausgleich durch das Pulsvolumen, das in seinen Versuchen ein im allgemeinen umgekehrtes Verhalten zeigte wie die Pulsfrequenz, d. h. mit fallender Temperatur zu-, mit steigender dagegen abnahm. Ginge dieses Verhalten, wie Flatow das annimmt, genau entgegengesetzt dem der Pulsfrequenz, so daß es deren Veränderungen völlig ausgliche, so müßte in der Zeiteinheit vom Herzen die gleiche Flüssigkeitsmenge gefördert werden. Das ist jedoch, wie die Protokolle 1 und 2 zeigen, bei unseren Versuchen durchaus nicht der Fall gewesen. Vielmehr sahen wir das in der Minute geförderte Volumen von 7° an mit zunehmender Temperatur ansteigen und zwar zunächst ziemlich steil bis etwa 15°, dann allmählicher, den Höhe-

punkt bei etwa 35° erreichen und bei weiterer Erhöhung der Temperatur abfallen, bis es im peristaltischen Stadium gleich Null wird.

Ebenso sahen wir bei unseren Versuchen den Blutdruck mit zunehmender Temperatur von 7° aufwärts steigen bis zum Höhepunkt bei etwa 35°, bei weiterer Erhöhung der Temperatur dagegen abfallen (vgl. Protokolle 1 und 2). Auch hier stieg die Kurve von 7° bis etwa 15° steiler an, um von da an bis 35° flacher zu werden und darüber hinaus steil abzufallen.



Es ergab sich also, daß die beiden für die Arbeitsleistung des Herzens wichtigen Faktoren, das Minutenvolumen und der Druck, in gleichem Sinne durch die Temperatur beeinflußt werden, und es folgt daraus, daß auch die in der Minute vom Herzen geleistete Arbeit sich im gleichen Sinne unter der Einwirkung verschiedener Temperaturen ändern muß. Sie stieg bei unseren Versuchen steil an von 7° bis etwa 15°, stieg weiterhin flacher bis etwa 35°, um endlich bei noch höheren Temperaturen steil abzufallen. Wenn Flatow bei seinen Versuchen zu dem gegenteiligen Ergebnis kam, daß die Arbeitsleistung des isolierten Herzens durch Temperaturen von 3—32° nicht oder nicht

wesentlich beeinflußt werde, so ist dies unseres Erachtens daraus zu erklären, daß er für die Berechnung der Arbeitsleistung eine Methode wählte, die hierzu aus den eingangs angegebenen Gründen nicht geeignet ist. Will man über die Arbeitsleistung des isolierten Herzens richtigen Aufschluß haben, so ist es nötig, das Herz unter normalen Verhältnissen arbeiten zu lassen und neben der geförderten Blutmenge auch den Veränderungen des Blutdrucks Beachtung zu schenken und diese fortlaufend zu messen. Das ist aber mit der William-Dreserschen Methode nicht möglich, vielmehr erst durch die Methode von Jacobj erreicht worden, deren wir uns bei den vorliegenden Versuchen bedient haben. Wir glauben deshalb Flatows Befund bezüglich der Arbeitsleistung des isolierten Froschherzens dahin berichtigen zu sollen, daß sie durch Einwirkung verschiedener Temperaturen im obengenannten Sinne verändert wird.

Eine Übertragung dieser am isolierten Herzen gewonnenen Befunde auf das lebende Tier ist natürlich nicht ohne weiteres angängig, da hier insbesondere noch die Veränderlichkeit des Kapillarsystems und nervöse Einflüsse verändernd und regulierend auf die Herztätigkeit einwirken. Wir haben deshalb — zum Teil im Sommer 1922 — die vorstehenden Versuche noch durch solche am lebenden Tiere zu ergänzen gesucht. Bei diesen Versuchen erfolgte die Erwärmung bzw. Abkühlung der mit erhöhtem Vorderkörper in Rückenlage fixierten Versuchstiere (Maineskulenten) in einem physiologischen Kochsalzbade, das seinerseits wieder in ein Wasserbad eingetaucht war. Die Temperatur der Frösche wurde durch ein vom Maule aus in den Magen eingeführtes Thermometer festgestellt. Zur Messung des Blutdruckes wurde unter sorgfältiger Vermeidung von Blutverlust eine mit kleinem Manometer in Verbindung stehende Glaskanüle in die linke Aorta eingebunden und der nach Öffnung der Verbindung entstehende Druck auf ein Kymographion fortlaufend aufgezeichnet.

Bei dieser Versuchsanordnung, die eine fortlaufende Messung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes gestattete, war der von Flatow in seiner mehrfach zitierten Arbeit untersuchte Einfluß der Verdunstung (zum Teil auch der Atmung) ausgeschaltet, dagegen der verändernden bzw. ausgleichenden Einwirkung des Kapillarsystems und des Nervensystems freier Spielraum gelassen.

Bezüglich der Pulsfrequenz zeigten die so angestellten Versuche einen dem am isolierten Herzen erhobenen ganz entsprechenden Befund: Ein ziemlich geradliniges Steigen der Pulsfrequenz von 2° bis etwa 35°, dem bei weiterer Steigerung der Temperatur

dann ein meist steilerer Abfall der Pulsfrequenz folgte (vgl. Protokolle 3 und 4).

Protokoll 3.

Versuch am lebenden Frosch (Maineseulenta) vom 21. VII. 1922.

Zeit	Temperatur ° C	Pulszahl pro Minute	Blutdruck in cm H_2O
11ʰ 48′ a. m.	18	36	60
11ʰ 57′	10	18	50
12ʰ 04′ p. m.	8	15	42
12ʰ 16′	4	12	39
12ʰ 29′	7	15	44
12ʰ 31′	10	20	46
12ʰ 35′	16	35	49
12ʰ 37′	19	51	50
12ʰ 41′	28	66	56
12ʰ 46′	33	68	46
12ʰ 50′	35	66	42

Protokoll 4.

Versuch am lebenden Frosch (Maineseulenta) vom 24. VII. 1922.

Zeit	Temperatur ° C	Pulszahl pro Minute	Blutdruck in cm H_2O	Bemerkungen
10ʰ 35′ a. m.	20,5	56	37	—
10ʰ 44′	17	44	35	—
10ʰ 50′	15	38	34,5	—
10ʰ 58′	10	26	30	—
11ʰ 14′	7	15	21,5	—
11ʰ 27′	18	42	30	—
11ʰ 32′	25	55	30	—
11ʰ 35′	28	65	32,5	—
11ʰ 37′	30	75	28,5	—
11ʰ 42′	36	88	21,5	—
11ʰ 46′	39	72	17	—
11ʰ 50′	41	53	11,5	Trotz sofortiger Abkühlung Tod des Frosches unter allmählichem Absinken des Blutdruckes.

Schwieriger zu beurteilen war der Verlauf des Blutdruckes. Während sich bei den Normalversuchen der Blutdruck mehrere Stunden lang fast unverändert hielt, sahen wir hier unter dem Einfluß verschiedener Temperaturen im Verlaufe des Versuches fast stets ein allmähliches Absinken des Blutdruckes, so daß es bei Umkehr

der Temperatur kaum jemals zu völliger Erholung des Blutdruckes kam. Ganz besonders war dies dann der Fall, wenn einmal hohe Temperaturen eingewirkt hatten, die das in situ befindliche Herz zweifellos erheblich schädigten. Begannen wir den Versuch mit mittleren Temperaturen, um dann niedere folgen zu lassen, so sahen wir regelmäßig mit fallender Temperatur ein Sinken des Blutdruckes; wurde alsdann die Temperatur wieder gesteigert, so stieg auch der Blutdruck wieder, wenn auch meist nicht bis zur ursprünglichen Höhe; bei weiterer Steigerung der Temperatur stieg der Blutdruck weiter bis zu einem Höhepunkt bei etwa 28°, um zuletzt bei noch höheren Temperaturen mehr oder weniger steil abzufallen. Die Form der Kurve war unregelmäßig, meist bei niederen Temperaturen steil beginnend, von etwa 10° an flacher werdend (vgl. Protokolle 3 und 4). Die schwere Schädigung, die das Versuchstier und mit ihm das in situ befindliche Herz durch hohe Temperaturen erfuhr, zeigte sich darin, daß es auch durch rasche Abkühlung nicht gelang eine Erholung herbeizuführen, vielmehr unter allmählichem Absinken des Blutdruckes der Tod eintrat (vgl. Protokoll 4).

War also auch der Verlauf des Blutdruckes am lebenden Tiere unter der Einwirkung verschiedener Temperaturen kein ganz regelmäßiger, so zeigte sich doch, daß der Blutdruck am lebenden Tier in etwa gleichem Sinne durch die Temperatur verändert wird wie am isolierten Herzen, mit dem wesentlichen Unterschiede nur, daß der Höhepunkt am lebenden Tiere früher (bei 28°) erreicht wird, ein Unterschied, der nach unseren Versuchen bezüglich der Pulsfrequenz nicht besteht. Wir dürfen demnach wohl den Schluß ziehen, daß auch am lebenden Tiere durch den Einfluß verschiedener Temperaturen die Arbeitsleistung des Herzens verändert wird, wie wir das am isolierten Herzen nachweisen konnten.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn.

Die Muskelwirkung der erregenden Gifte.

Von

Prof. Dr. med. **Ernst Frey.**

(Mit 4 Abbildungen.)

(Eingegangen am 9. I. 1923.)

Plan der Arbeit.

Erregung sehen wir einmal im Anfangsstadium der Narkose durch die indifferenten Narkotika, ferner unter dem Einfluß der erregenden Gifte, der Krampfgifte. In einer früheren Arbeit habe ich[1]) gezeigt, daß am Beginn der indifferenten Narkose eine Leistungssteigerung des quergestreiften Muskels sich zeigt, daß also ein Parallelismus besteht zwischen der leistungssteigernden Wirkung am Zentralnervensystem und am Muskel. Dabei wurde diese Leistungssteigerung des Muskels als der Beginn einer Erholungsstörung aufgefaßt.

Es war nun die Frage, ob auch die Krampfgifte mit ihrer erregenden oder erregbarkeitssteigernden Wirkung auf die nervösen Zentren eine solche leistungssteigernde Wirkung am quergestreiften Skelettmuskel entfalten.

Zunächst ein Wort zur Berechtigung dieser Parallele; sodann über die Möglichkeit einer solch leistungssteigernden Wirkung am Muskel.

Früher, als man bei der Muskeltätigkeit von einem Stadium der steigenden Erregung, nämlich dem Anstieg der Zuckungskurve, sprach, und Erregung und Kontraktion gleichsetzte, hätte man einen solchen Vergleich ohne weiteres für zulässig gehalten. Heute aber, wo wir die Verkürzung als einen sekundären Prozeß betrachten, der unter

1) E. Frey, Die beiden Arten der Muskelnarkose. Deutsche med. Wochenschrift 1922, Nr. 26.

dem Einfluß der explosionsartig entstehenden Säuren, der Milchsäure und der Phosphorsäure, abläuft, dürfen wir nicht mehr von stärkerer Erregung reden, wenn die Muskelkurve höher wird. Und es sprechen viele Gründe dafür, daß auch der Muskel dem Alles-oder-Nichts-Gesetz gehorcht, so daß die Folge der Erregung, nämlich die Verkürzung, ohne Rücksicht auf die Stärke des Reizes abläuft (wenn er nur die Fasern des Muskels in ihrer Gesamtheit trifft) und nur abhängig von der Menge der aufgestapelten potentiellen Energie und der Geschwindigkeit des Wegschaffens der Säuren ist. Aber wir sind trotzdem wohl berechtigt, eine Parallele zwischen Erregung des Nerven und Muskels zu ziehen, weil wir uns den Zustand der Erregung des Nervensystems als eine Veränderung der Kolloide im Sinne einer stärkeren Verflüssigung vorstellen, im Sinne einer Zunahme der Dispersität; und am Muskel sehen wir die Verkürzung als eine Art Quellung der Muskelkolloide an, so daß also die Folgen des Erregungszustandes des Muskels die gleichen sind wie die Veränderungen des Nerven bei der Erregung.

Eine andere Frage ist die, wie wir uns im einzelnen eine solche Leistungssteigerung vorzustellen haben. Die Narkose durch die indifferenten Narkotika endet mit einer Störung des Ablaufes der Zellfunktionen, mit einer Lähmung, und ich habe gezeigt, daß die höhere Leistung des Muskels am Beginn der Narkose ebenfalls auf einer Störung im Ablauf der Erholungsvorgänge beruhen kann. Dies ist deswegen möglich, weil die Verkürzung ein Folgeprozeß ist, der sich unter dem Einfluß der Säuerung entwickelt, welche sehr schnell, schon vom Beginn der Zuckung an, wieder rückgängig gemacht wird, durch Neutralisation, durch Wegdiffundieren, und durch den Wiederaufbau der entstehenden Säuren zu der zersetzbaren Vorstufe derselben. Dabei scheint nach den Untersuchungen von Embden[1]) die Phosphorsäure schneller zu verschwinden, d. h. wieder in organische Bindung einzutreten als die Milchsäure, schon während des Stadiums der Kontraktion, während die Milchsäure auch später noch nachgewiesen werden kann. Unter dem Einfluß dieser Säuren verändert dann der Muskel seine Form. Die Verhältnisse liegen etwa so, wie wenn man ein Becherglas mit kaltem Wasser in einen Topf mit kochendem Wasser hineinstellt, der vom Feuer genommen wird. Die Temperatur des Becherglases soll dabei die Verkürzung, die Quellung der Muskelkolloide vorstellen, und die Temperatur des

1) G. Embden und Lawaczeck, Über die Bildung anorganischer Phosphorsäure bei der Kontraktion des Froschmuskels. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 181.

Topfes die einmal gegebene Säuerung durch den explosionsartigen Zerfall. Diese Säuerung geht wieder zurück, geradeso wie die Temperatur des Topfes wieder sinkt. Im Becherglas nun steigt anfänglich die Temperatur, strebt nach der Temperatur des umgebenden Topfes, später sinkt sie wieder, weil der Topf allmählich auskühlt; aber es wird im Becherglas die Temperatur niemals so hoch werden, wie sie außen anfänglich war. Die Quellung wird die anfänglich vorhandene Milchsäure nicht voll ausnutzen. Erst wenn durch weitere Wärmezufuhr die Temperatur des Topfes dauernd auf 100° erhalten wird, wird auch nach einer gewissen Zeit die Temperatur des Becherglases diese Höhe erreichen; erst wenn durch tetanische Reize immer wieder die inzwischen gebildete Vorstufe der Säuren zerlegt wird, kommt der sekundäre Vorgang der Verkürzung, der Quellung, der anfänglich produzierten Säure nach, und die Zuckung fällt bei tetanischer Reizung höher aus. — Alle diese Vorgänge der Neutralisation, des Wegdiffundierens und des Zusammentrittes der Säuren zur zersetzbaren Vorstufe, also das Bereitstellen neuer potentieller Energie in ihren verschiedenen Phasen, wird man als Erholungsprozeß auffassen müssen. Ist nun dieser Erholungsprozeß gestört, verzögert, so wird wegen des längeren Bestehens der Säuerung daraus eine größere Zuckung resultieren, geradeso wie die Temperatur im Becherglas höher wird, wenn man durch Einhüllen des Topfes sein Abkühlen verzögert. Auf diese Weise kann man die anfängliche Leistungssteigerung des Muskels am Beginn der Narkose auf eine Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge zurückführen, die zur Erholung führen, bis die Bereitstellung neuer potentieller Energie immer mehr leidet, und der Muskel sich nicht mehr verkürzt[1]). Gleichzeitig sieht man die Verzögerung der Erholung an der Dehnung der Muskelkurve, die immer länger wird, aber schon im Stadium der Erhöhung der Zuckung bemerkbar ist.

Es war also die Frage, ob auch die Krampfgifte, wie z. B. der Kampfer, eine solche Leistungssteigerung des Skelettmuskels hervorbringen können, ganz entsprechend der Leistungssteigerung der indifferenten Narkotika im Erregungsstadium. — Es könnte sich also auch hier darum handeln, daß durch die Gifte eine Schädigung der Assimilationsvorgänge hervorgerufen wird, die zu einem solch stärkeren Hervortreten der Dissimilation, der äußerlich sichtbaren Tätigkeit, führt.

---

1) Näheres: E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 184, S. 156.

Fragen wir aber nicht nach der physiologischen Folge, nach der Wirkung des Giftes, sondern nach dem physikalisch-chemischen Geschehen dabei, so bleiben zwei Möglichkeiten der Auslegung bestehen: Einmal könnten die Gifte selbst am Ende des Vorganges einsetzen, indem sie selbst etwa quellungsbegünstigend wirkten und sich auf diese Weise Giftwirkung und physiologische Säuerung addierten. Eine solche Beeinflussung des kolloidalen Zustandes hat sich mehrfach nachweisen lassen. Ellinger und Neuschloss[1]) fanden für das Coffein eine Beeinflussung der Viskosität und Filtrierbarkeit von Serum, Neuschloss[2]) eine Änderung der Viskosität von Gelatinelösungen unter dem Einfluß von Muskelgiften, und ich[3]) habe eine Beeinflussung der Wärmflockung von Lösungen der Serumkolloide und des Hämoglobins durch Alkaloide gezeigt. Es könnten also die Stoffe die Muskeltätigkeit beeinflussen, indem sie selbst direkt im kolloidalen Zustande des Muskels eine Änderung hervorriefen und so den Quellungszustand durch die physiologische Säuerung veränderten. Die zweite Möglichkeit wäre eine indirekte Wirkung, indem die Stoffe in den Ablauf der Reaktionen des Erholungsprozesses eingriffen und, wie ich es von den indifferenten Narkotizis annahm, den Erholungsprozeß hinausschöben und so die Zuckung erhöhten und zugleich dehnten. Auch ein solcher Vorgang wäre durch eine Kolloidwirkung der Gifte denkbar, etwa so, wie wir eine Beeinflussung der Fermentwirkung durch Alkaloide kennen. Ich glaube, daß eine einfache direkte Kolloidwirkung zur Erklärung nicht genügt, weil bei rhythmischer Reizung eine Abnahme der Zuckungshöhe eintritt; es besteht also gleichzeitig auf Einzelreiz erhöhte Leistung, auf mehrfache Reizung Verminderung derselben. Will man beides auf eine Formel bringen, so bleibt als Auslegung nur Erholungsstörung übrig. Bei allen vorliegenden Erklärungsversuchen sind beide Möglichkeiten gleichzeitig in Betracht gezogen worden, so von Riesser und Neuschloss[4]) bei der Coffeinwirkung die Kolloidwirkung und die Auf-

1) A. Ellinger und S. M. Neuschloss, Vergleichende Untersuchungen über Viskosität und Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum. Biochem. Zeitschrift 1922, Bd. 127, S. 141.

2) S. M. Neuschloss, Die Wirkung spezifischer Muskelgifte auf leblose Kolloide. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 94, S. 190.

3) E. Frey, Der Einfluß von Alkaloiden auf die Wärmeflockung von Eiweißlösungen und seine Beziehung zur Alkaloidwirkung überhaupt. Ebenda 1922, Bd. 95, S. 36.

4) O. Riesser und S. M. Neuschloss, Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. III. Über den Mechanismus der Coffeinkontraktur. Ebenda 1922, Bd. 93, S. 163.

hebung der Erholung, und von denselben Autoren[1]) bei der Veratrinwirkung ebenfalls die Kolloidwirkung auf Membran und Sarkoplasma und die Erhaltung der physiologischen Säuerung durch Behinderung des Säureaustrittes.

Versuchsanordnung.

Sartorien wurden, in Ringerscher Flüssigkeit hängend, durch einen Öffnungsinduktionsschlag gereizt. Dieser wurde ihnen am unteren Ende durch einen in ein Glasrohr eingeschmolzenen Platindraht, oben durch ein kleines Platiniridiumhäkchen an einem feinen Platindraht zugeführt. Bei den Einzelzuckungen wurde die Kurve auf dem Schleudermyographion verzeichnet; darauf die Ringerlösung durch die Giftlösung ersetzt und in verschiedenem zeitlichen Abstande die Kurve etwas unter die normale geschrieben, um so die einzelnen Kurven unterscheiden zu können. Die Muskeln hingen also stets in der Giftlösung und wurden der Einwirkung derselben erst nach Herausnahme aus dem Körper ausgesetzt. Zur Neueinstellung der Trommel wurde der Hebel von der Fläche entfernt und bei der neuen Schreibung in derselben Stärke der Trommel angelegt, was durch einen Anschlag am Zimmermannschen Stativ möglich ist, um denselben Reibungswiderstand auf dem Glanzpapier hervorzurufen. Der Hebel war mit 20 g in $1/2$ cm vom Drehpunkt belastet, der Muskel griff 2 cm vom Drehpunkt an. — Bei der tetanischen Reizung wurde ein Balzahrsches Kymographion und ein Helmholzscher Unterbrecher verwandt und die Muskeln alle Viertelstunden eine Viertelminute lang gereizt; dabei lagen die beiden Sartorien desselben Frosches in demselben Stromkreise und schrieben ihre Kurven übereinander auf; der eine von ihnen hing in Ringerscher Flüssigkeit und diente als Kontrolle. — In ganz der gleichen Weise wurden auch Ermüdungskurven mit fortgesetzten Einzelreizen aufgeschrieben, die von einer Kontaktuhr gesandt wurden; dabei bestätigte der primäre Strom einen Kurzschluß im sekundären Kreise, der die Schließungsschläge abblendete. — Die Versuche wurden an frischgefangenen Herbstfröschen im Winter ausgeführt, und zwar an Rana temporaria; nur die Versuche mit Salzen sind an Eskulenten angestellt worden, in den gleichen Monaten.

Untersucht wurden die Krampfgifte: Pikrotoxin, Santonin und santoninsaures Natrium, Kampfer, Coffein, Strychnin, Thebain, Codein, Säurefuchsin, Veratrin und die antagonistische Wirkung von Kalk

---

1) O. Riesser und S. M. Neuschloss, IV. Über den Mechanismus der Veratrinwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 179.

geprüft. Außerdem wurde eine Anzahl von kalkfällenden Salzen untersucht, und zwar das Na-Salz der Oxalsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Ölsäure, Stearinsäure, Flußsäure, ferner Sublimat und Bariumchlorid; dabei wurde nachgesehen, ob die hier beobachteten Störungen des Zuckungsverlaufes sich ebenso verhalten wie die nach Veratrin hinsichtlich der Reizfrequenz, deren Erhöhung die Veratrinerscheinung zum Verschwinden bringt.

Die Wirkung der einzelnen Stoffe.

Sie entfalten alle eine solche Leistungssteigerung, bestehend in einer Erhöhung des Zuckungsgipfels der Einzelzuckung, und gleichzeitig eine Beeinträchtigung der Leistung bei mehrfacher Reizung oder beim Tetanisieren. Häufig tritt bei rhythmischer Reizung in kurzen Intervallen eine Neigung zu Kontraktur auf, wie ich dies bei den indifferenten Narkotizis beschrieben habe. Dabei zeigte sich eine solche Förderung der Kontraktion nur in bestimmter Giftkonzentration und nur eine gewisse Zeit lang, später resultiert eine Lähmung. Aus diesen beiden Beobachtungen: gleichzeitige Schädigung der rhythmischen Zuckung bei Erhöhung der Einzelzuckung und spätere Lähmung, muß man schließen, daß auch schon zur Zeit der Leistungssteigerung eine Schädigung besteht, und daß die Zuckungsvergrößerung ebenfalls der Ausdruck einer beginnenden Schädigung ist, nämlich der Verzögerung der Erholung.

Da die Erholung gleichzeitig zur Erschlaffung und zur Bereitstellung neuen Betriebstoffes führt, so bedeutet Verzögerung der Erholung einerseits längeres Bestehenbleiben der Säuerung und daher besseres Ausnützen der entwickelten Säure durch die Quellungsprozesse (= Erhöhung der Zuckung), andererseits Beeinträchtigung der Zuckung durch Verminderung des Betriebsstoffes (= Verkleinerung der Zuckung), was sich besonders bei wiederholter Reizung oder beim Tetanisieren geltend macht. Es tritt daher bei verschieden frequenter rhythmischer Reizung die Schädigung deutlicher bei schneller Reizfolge zutage als bei langsamer, Ermüdung und Giftwirkung summieren sich, wirken gewissermaßen synergistisch, ein Verhalten, was man häufig als leichte Ermüdbarkeit bezeichnet findet, und was beides als Ausdruck einer Erholungsschädigung anzusehen ist. Daher sieht man auch auf den Kurven der Einzelzuckungen nicht nur eine Erhöhung des Gipfels, sondern gleichzeitig eine Verlängerung der Zuckungsdauer.

Aus allen diesen Gründen ist die Leistungssteigerung nur eine bestimmte Phase des Vergiftungsverlaufes, die längere oder kürzere Zeit und mehr oder weniger deutlich erscheinen kann.

Des näheren habe ich diese Verhältnisse in einer theoretischen Arbeit[1]) und in einer experimentellen Untersuchung[2]) auseinandergesetzt.

Pikrotoxin.

Dieses Krampfgift vergrößert die Einzelzuckung des Muskels hinsichtlich der Höhe und Ausdehnung der Zusammenziehung in sehr deutlicher Weise. Und zwar tritt diese Wirkung schon nach $^1/_4$ Stunde in einer Lösung 1:1000 hervor. Erst nach längerer Einwirkung kommt es zu einem Nachlassen dieser Förderung, die Zuckungen werden wieder niedriger, dabei bleibt die Dehnung der Kurve bestehen, und nur in einzelnen Fällen wird der Verlauf der Kontraktion wieder kürzer. Es ist also die spätere Schädigung der Kontraktion bei diesem Gifte zunächst nur in geringem Maße ausgesprochen, und man kann lange Zeit eine Erhöhung des Gipfels beobachten.

Tabelle 1.

Einzelzuckung nach Pikrotoxin.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
30. X. 1922	14	1:1000	0	14	86	—
			10	16	116	—
18. X. 1922	7	1:1000	0	24	162	—
			30	33	180	—
18. X. 1922	7	1:1000	0	23	172	—
			30	25	184	—
			60	25	201	—
30. X. 1922	14	1:1000	0	20	99	—
			10	21	104	—
			20	20	104	—
			30	21	99	—
			40	23	118	—
			180	20	99	—
28. X. 1922	14	1:1000	0	21	110	—
			30	19	109	—
			60	17	114	—

1) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Arch. f. d. gesamt. Physiol. 1920, Bd. 184, S. 156.

2) Derselbe, Die beiden Arten der Muskelnarkose. Deutsche med. Wochenschrift 1922, Nr. 26.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
28. X. 1922	14	1:1000	0	15	98	—
			5	19	109	—
			10	19	110	—
			15	19	111	—
18. X. 1922	7	1:1000	0	40	170	—
			10	41	200	—
			20	45	206	—
			30	43	204	—
			40	43	203	—
			50	43	201	—
			240	43	198	—
17. XI. 1922	14	1:1000	0	26	82	—
			15	32	108	Zusatz von 0,25% $CaCl_2$.
			30	29	109	—
17. XI. 1922	14	1:1000	0	21	82	—
			15	22	95	—
			30	24	103	Zusatz von 0,25% $CaCl_2$.
			45	11	90	—
14. XI. 1922	14	1:1000	0	18	92	—
			30	24	132	Zusatz von 0,25% $CaCl_2$.
			60	24	134	—
17. XI. 1922	14	1:1000 + 0,25% $CaCl_2$	0	28	81	—
			15	28	92	—
			30	28	90	—
			45	30	101	—
			960	34	etwa 240	—
20. X. 1922	6	1:2000	0	46	162	—
			30	47	181	—
			60	40	222	—
			90	39	220	—
19. X. 1922	6	1:2000	0	24	185	—
			60	28	195	—
			120	27	181	—
			300	32	195	—

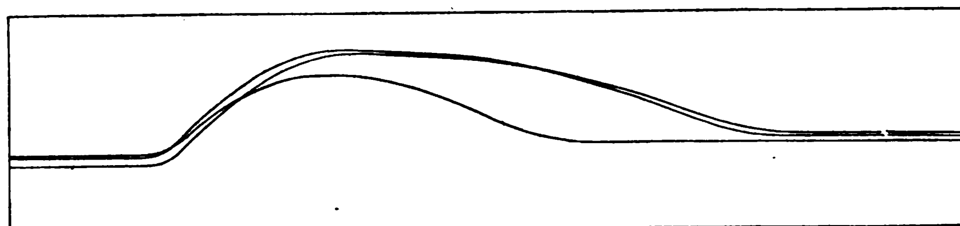


Abb. 1. Kurve I (anfangs oben) in Ringer (die niedrigste und kürzeste); Kurve II (anfangs in der Mitte) nach 30 Minuten in Pikrotoxin 1:1000; Kurve III (anfangs unten) wieder nach 30 Minuten in Pikrotoxin 1:1000 + 0,25% $CaCl_2$.

Eine gegensätzliche Wirkung von Kalk läßt sich nicht erweisen. Setzt man Chlorcalcium zu 0,25 % zu, einer Konzentration, wie sie nach v. Frey[1]) genügt, um die Veratrinzuckung wieder normal zu machen, so wurde einmal die Zuckung wieder kleiner, ein zweites Mal nahm sie an Höhe etwas ab, blieb aber noch größer als normal, und in einem dritten Fall blieb ein Erfolg des Zusatzes gänzlich aus. Und es könnten in jenen Fällen die Zuckungen auch ohne Kalk an Höhe wieder abgenommen haben, da ja die Erhöhung des Gipfels nur eine Phase der Vergiftung darstellt. Setzt man gleich anfangs der Pikrotoxinlösung Kalk hinzu, so tritt trotzdem die Vergrößerung der Zuckung ein, ein Beweis, daß ein antagonistisches Verhalten in den gewählten Konzentrationen nicht vorhanden ist.

Bei allen diesen Versuchen mit Einzelzuckungen zeigt sich die lähmende Wirkung des Pikrotoxins recht spät und die Leistungssteigerung sehr regelmäßig und lange Zeit. So steht zwölf positiven Versuchen nur ein negativer gegenüber, wo die leistungssteigernde Wirkung ausblieb. Denn da alle diese Stoffe schließlich zu einer Lähmung führen, entweder bei langer Einwirkung oder bei Erhöhung der Konzentration, so kann eine Leistungssteigerung eben nur ein Stadium oder ein Grad der Vergiftung sein; und die Vergrößerung der Zusammenziehung läßt sich nur bei einer bestimmten Konzentration und einer bestimmten Dauer der Einwirkung beobachten. Alles dies spricht dafür, daß wir es trotz der nach außen erhöhten Tätigkeit bei der Einzelzuckung doch letzten Endes mit einer Funktionsschädigung zu tun haben, mit einer Störung der Erholung, die zunächst durch längeres Bestehenbleiben der Säuerung den Quellungsprozessen Zeit läßt, die vorhandene und sonst wieder schnell schwindende Säuremenge besser auszunützen, aber im Verlaufe der Vergiftung zu einer immer schlechter werdenden Bereitstellung der zersetzbaren Vorstufe der Kontraktionssubstanz führt und die Zuckungen verkleinert. Die Erschlaffung beruht eben auf dem Verschwinden der entstandenen Säuren, und dies Verschwinden ist ein Teil des Restitutionsprozesses, der zum Wiederaufbau der potentiellen Energie in Form der Milchsäure-Muttersubstanz führt. Hier beim Pikrotoxin ist also eine langdauernde geringe Verzögerung der Erholungsprozesse vorhanden, die nicht sehr schnell bedenkliche Grade erreicht, so daß das Stadium der Leistungssteigerung, also gewissermaßen der Erregung, lange Zeit bestehen bleibt, ehe die

1) v. Frey, Studien über die Wirkungsweise des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 1912.

definitive Lähmung einsetzt. Es handelt sich eben um ein ausgesprochenes Krampfgift. Wir werden sehen, daß bei anderen Stoffen nicht immer die lähmende Wirkung so auffällig in den Hintergrund tritt.

Ebenso deutlich wie die Leistungssteigerung bei Einzelreizen zeigt sich die Schädigung bei rhythmischer Erregung.

Bei tetanisierender Reizung sinkt im Vergleich zum Normalmuskel die Kurve nach kurzem Anstieg wieder ab und es treten im abfallenden Teil hin und wieder unregelmäßige Zacken auf. Nach längerer Einwirkung oder auch nach längerem Tetanisieren leidet auch die anfängliche Erhebung stark, die allein noch bestehen bleibt, während der Abfall sich sofort der Anfangserhebung anschließt und weitere Verkürzungen ausbleiben. — Alles Erscheinungen, denen wir bei anderen Giften immer wieder begegnen werden; so liefern z. B. Kampfer oder Atropin genau die gleichen Kurven.

Bei rhythmischer, alle 10 Sekunden erfolgender Reizung mit Öffnungsschlägen sinkt die Gipfelhöhe allmählich ab, während der Fußpunkt sich anfangs etwas hebt; doch ist nach 1 Stunde in der Lösung 1:1000 immer noch keine vollkommene Lähmung eingetreten, ebenso hat sich keine stärkere Kontraktur ausgebildet.

Santonin und santoninsaures Natrium.

Die Wirkung des Santonins und des santoninsauren Natriums auf den Skelettmuskel ist neben der Beeinflussung anderer Organe von Oshica[1]) untersucht worden. Er legte ein Nervmuskelpräparat 1 Stunde lang in die Giftlösung und reizte dann in feuchter Kammer. Dabei fand er keine Veränderung der Intensität des Schwellenreizes und des Maximalreizes, dagegen sah er nach Santonin 1:5000 bei Einzelreizen eine verstärkte Zuckung, bei rhythmischer Reizung eine leichtere Ermüdbarkeit. Dies war auch bei direkter Reizung nach Kurare zu beobachten, war also auf eine Beeinflussung des Muskels selbst zurückzuführen. Santoninsaures Natrium in 2%iger Lösung erwies sich ihm als wirkungslos.

Ich sah nach Santonin in einer Konzentration von 1:5000 ebenfalls eine Steigerung des Kontraktionsgipfels und eine Verlängerung der Zuckung, beides in der deutlichsten Weise ausgeprägt. Zusatz von Kalk änderte daran wenig.

1) Hiroshi Oshica, Zur Pharmakologie des Santonins. I. Die Wirkung des Santonins und der Santoninsäure. Acta Scolae medicinalis Universitatis imperialis in Kioto 1921, Bd. 4, Hft. 2, S. 281.

Auch das santoninsaure Natrium führte in 1 %iger Lösung zu einer sehr deutlichen Leistungssteigerung hinsichtlich Höhe und Dauer der Zusammenziehung, nur in einem Fall blieb sie wohl wegen zu kurzer Beobachtung aus. Selbst in ½ %iger Lösung kann es zu den angeführten Veränderungen kommen.

Tabelle 2.

Einzelzuckung nach Santonin und santoninsaurem Natrium.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
17. XI. 1922	7	1:5000 Santonin	0	28	88	—
			60	36	105	—
21. XI. 1922	14	1:5000 Santonin	0	16	88	—
			30	21	90	Zusatz von 0,25 % $CaCl_2$.
			60	20	98	—
21. XI. 1922	14	1:5000 Santonin	0	29	91	—
			30	35	95	Zusatz von 0,25 % $CaCl_2$.
			60	18	110	—
28. X. 1922	14	1 % Na. santoninicum	0	16	78	—
			15	20	122	—
			30	26	154	—
			45	27	164	—
17. X. 1922	7	1 % Na. santoninicum	0	31	145	—
			10	35	164	—
			20	34	174	—
			30	32	180	—
17. X. 1922	7	1 % Na. santoninicum	0	27	132	—
			10	29	159	—
			20	28	174	—
			30	26	173	—
			40	24	171	—
			50	22	175	—
27. X. 1922	14	1 % Na. santoninicum	0	38	131	—
			30	40	130	—
			60	39	127	—
			90	39	129	—
			180	42	176	—
			210	43	188	—
27. X. 1922	14	1 % Na. santoninicum	0	37	121	—
			5	32	108	—
			10	33	107	—
			15	32	104	—
17. X. 1922	7	½ % Na. santoninicum	0	28	160	—
			10	26	156	—
			20	26	151	—
			30	25	142	—
			40	24	141	—
19. X. 1922	6	½ % Na. santoninicum	0	17	142	—
			30	28	etwa 150	—
			60	30	152	—

Es ist der Vergleich von Santonin und santoninsaurem Natrium deswegen von Wichtigkeit, weil P. Trendelenburg[1]) gezeigt hat, daß die Wurmwirkung des Santonins an die Unversehrtheit des Laktonringes geknüpft ist, während seine Aufspaltung im santoninsauren Natrium zum Unwirksamwerden des Stoffes gegenüber der Wurmmuskulatur führt. Die krampferregende zentrale Wirkung dagegen kommt sowohl dem Santonin wie auch dem santoninsauren Natrium zu, wenn auch letzteres nach Oshica etwa 50mal schwächer wirkt. Besteht nun die Parallele zwischen Leistungssteigerung des Skelettmuskels und zentralen Nervensystems zu Recht, so müßten beide Körper wie die Krampfwirkung so auch die Muskelwirkung zeigen. Das ist in der Tat der Fall.

Bei tetanischer Reizung sinkt die Verkürzungskurve nach Santonin sehr schnell ab, so daß nur eine Anfangskontraktion und später einige Zacken auf dem abfallenden Teil zu sehen sind, während der Kontrollmuskel in demselben Stromkreise einen annähernd gleichmäßigen Tetanus verzeichnet.

Kampfer.

Es gelingt sehr leicht, durch Kampferzusatz zur Ringerlösung eine deutliche Erhöhung des Gipfels und der Dauer der Einzelzuckung hervorzurufen, so daß sich derartige Versuche gut zur Demonstration der leistungssteigernden Wirkung des Kampfers eignen. Kalkzusatz ändert daran wenig; 0,1 % Calciumchlorid ist unwirksam, 0,25 % drückt die Zuckung herab, läßt aber die Dehnung bestehen. Es kann also nicht von einem antagonistischen Verhalten gesprochen werden.

Tabelle 3.

Einzelzuckung nach Kampfer.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
13. XI. 1922	13	1/50 gesättigt	0	22	78	—
			30	27	120	—
			60	31	114	—
14. XII. 1922	14	1/50 gesättigt	0	20	82	—
			30	22	83	—
			60	22	87	—

1) P. Trendelenburg, Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate auf die Wurmmuskulatur und Bemerkungen zur Wirkung des Oleum Chenopodii. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 190.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
14. XI. 1922	14	1/5 gesättigt	0	21	99	—
			30	30	111	—
15. XI. 1922	14	1/5 gesättigt	0	20	82	—
			30	26	100	Zusatz von 0,25% $CaCl_2$.
			60	17	121	—
14. XI. 1922	14	1/5 gesättigt	0	9	81	—
			30	12	85	Zusatz von 0,25% $CaCl_2$.
			60	12	86	—
			180	11	105	—

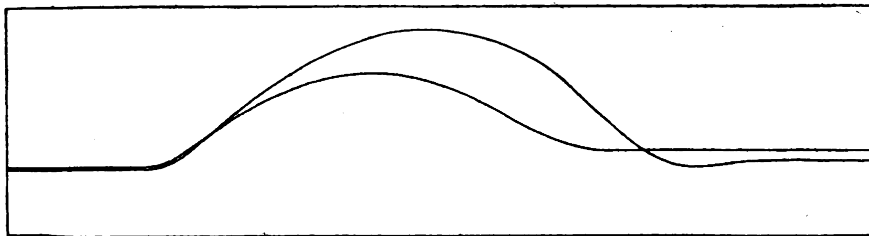


Abb. 2. Kurve I (anfangs oben) in Ringer; Kurve II (anfangs unten) nach 30 Minuten in 1/5 gesättigter Kampferlösung in Ringer.

Schreibt man bei langsam gehender Trommel tetanische Verkürzungen auf, so sieht man eine Schädigung der Leistung, indem nur anfangs eine deutliche Kontraktion sich zeigt, die bald wieder absinkt; dabei treten im abfallenden Teil einige unregelmäßige Zacken auf. Bald kommt es überhaupt nur noch zu der Anfangsverkürzung.



Abb. 3. Die beiden Sartorien eines Frosches in demselben Stromkreise tetanisiert. Oben in Ringer; unten in 1/5 gesättigter Kampferlösung nach 30 Minuten.

Ebenso lassen sich diese Erscheinungen bei rhythmischer Reizung verfolgen, wenn man die beiden Sartorien in demselben Stromkreise alle 5 oder 10 Sekunden reizt; in der Kampferlösung kommt es erst zu einer Vergrößerung der Zuckungen, bald darauf zu einem Absinken der Gipfel; so betrug z. B. die Zuckung des Kampfermuskels nach einiger Zeit nur noch 1/6 der Anfangsgröße, während die des normalen in Ringerlösung erst auf 3/4 gesunken war. Dabei scheint die Reizfrequenz

in der Weise mitzuspielen, daß schnellere Reizfolge die Lähmung begünstigt. Übrigens kann trotz beginnender Lähmung durch niedrige Kampferkonzentrationen eine erneute stärkere Kampfergabe die Zuckung wieder erhöhen, ein Verhalten, wie es Heubner[1]) und Fröhlich und Pollak[2]) schon am Herzen beobachtet haben. Auf der folgenden Kurve sieht man eine Wiederzunahme der Zuckungen durch die erneute stärkere Kampferlösung, darauf eine Kontraktur bei gleichzeitigem Absinken der Verkürzungsgröße. Diese lähmende Wirkung des Kampfers ist besonders von Stroß und Wiechowski[3]) betont worden und wird von Heubner[1]) und Wieland[4]) auf das Vorhandensein von Kampfer nach dem Eindringen in die Zelle zurückgeführt. Im Falle der Wiedererhöhung der Muskelzuckung durch erneute stärkere Kampfergaben wird man im Sinne der hier vertretenen Anschauungen auch diese Leistungssteigerung letzten Endes als Erholungsschädigung auffassen können.

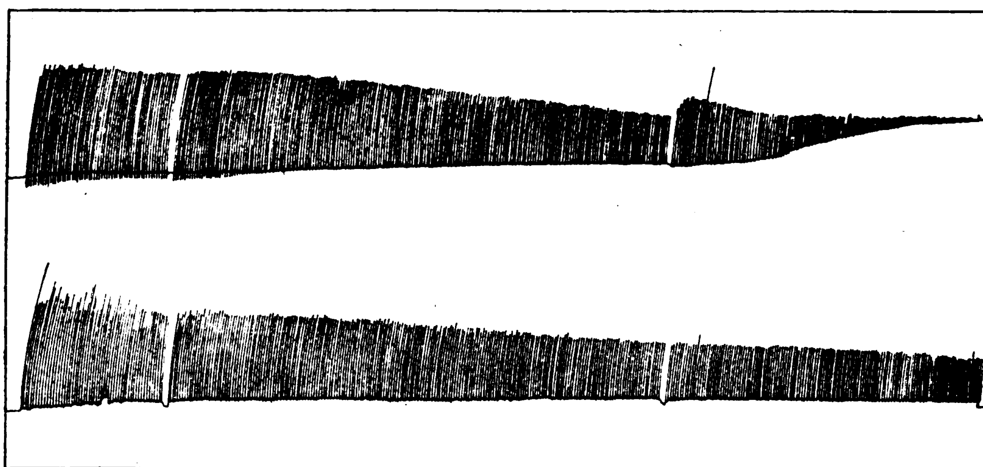


Abb. 4. Die beiden Sartorien eines Frosches in demselben Stromkreise alle 10 Sekunden mit Öffnungsschlägen gereizt. Oben in Ringer; dann in $^1/_{10}$ gesättigter Kampferlösung; dann in $^1/_3$ gesättigter Kampferlösung. — Unten immer in Ringer. — (= Abfall in dünner Kampferlösung auf 48% der Anfangshöhe (gegen normal 65%); darauf in starker Kampferlösung zunächst Wiedergrößerwerden der Zuckung, dann unter Kontraktur Verkleinerung.

1) W. Heubner, Über die Wirkung des Dampfes von Kampfer und Camphen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 267.

2) A. Fröhlich und L. Pollak, Kampferstudien. I. Die Herzwirkung des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 104.

3) W. Stroß und W. Wiechowski, Zur Pharmakologie des Kampfers. Verh. d. Deutsch. pharmakolog. Gesellsch. Nr. 1, S. 22. (Freiburg 1921.)

4) H. Wieland, Entgiftung durch adsorptive Verdrängung. Ein Beitrag zur Kenntnis der Ermüdung des überlebenden Froschherzens und der Herzwirkung des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 46.

Es findet also auch die zentral erregende Wirkung des Kampfers in einer Leistungssteigerung des Muskels bei Einzelreizen und Schädigung beim Tetanisieren ihr Gegenstück.

Atropin.

Atropin, welches zu einer Erregung gewisser Zentren des Nervensystems führt, wenn es auch kein Krampfgift ist, ruft am Muskel bei Einzelreizen in einer Konzentration von 1 : 1000 eine Verstärkung der Zusammenziehung hervor, wenn auch nicht ganz regelmäßig. Die Zuckungen werden größer und länger, ganz so, wie es bei den anderen Stoffen beschrieben wurde. Auch eine Lösung von 1 : 2500 ist noch wirksam.

Tabelle 4.

Einzelzuckung nach Atropinum sulfuricum.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm
6. XI. 1922	14	1 : 1000	0	27	111
			15	32	118
			30	> 45	210
			45	37	135
6. XI. 1922	14	1 : 1000	0	14	105
			15	15	etwa 120
			30	14	104
			45	14	100
7. XI. 1922	14	1 : 1000	0	19	82
			15	21	90
7. XI. 1922	14	1 : 1000	0	30	120
			15	28	118
			30	27	105
			45	25	100
7. XI. 1922	14	1 : 1000	0	25	87
			15	25	80
7. XI. 1922	14	1 : 1000	0	24	121
			15	15	95
			30	1	etwa 110
25. XI. 1922	14	1 : 1000	0	21	88
			30	25	79
			60	17	68
25. XI. 1922	14	1 : 2500	0	15	73
			30	16	75
			60	17	75
			90	22	81
25. XI. 1921	14	1 : 2500 + 0,25 % $CaCl_2$	0	15	83
			30	11	80
			60	10	75

Gleichzeitig tritt bei tetanischer Reizung eine leichte Ermüdbarkeit hervor, eine Schädigung der Erholung, ganz wie nach Kampfer, Pikrotoxin oder Santonin: schneller Abfall nach der Anfangserhebung und unregelmäßige Zacken im abfallenden Teil.

Coffein.

Die Muskelwirkung dieses Krampfgiftes ist bekannt. Abgesehen von der kontrakturerregenden Wirkung hoher Konzentrationen rufen auch schon größere Verdünnungen von Coffein eine Veränderung der Zuckung auf einen Reiz hin hervor, indem sich ein Verkürzungsrückstand ausbildet, der bei mehrfacher Reizung zu einem treppenförmigen Anstieg der Kurve führt. Wartet man zwischen den Reizen bis zum Verschwinden des Rückstandes, so erscheint die Einzelzuckung außerordentlich in die Länge gezogen und der Gipfel ist stark erhöht. Also auch bei diesem Stoff besteht die Krampfwirkung auf das Nervensystem und die Leistungssteigerung am Muskel nebeneinander.

Nachdem ich[1]) für die Erhöhung der Zuckung und die Ausbildung eines Kontraktionsrückstandes des Muskels ganz allgemein das Bestehenbleiben der Säuerung durch Hemmung der normalen Erholungsprozesse, die zum Wiederaufbau der zersetzbaren Betriebssubstanz führen, verantwortlich gemacht habe, ist diese Anschauung für das Coffein experimentell bestätigt worden. Riesser und Neuschloss[2]) haben die Muskelwirkung des Coffeins auf das Bestehenbleiben der anorganischen Phosphorsäure zurückgeführt, welche normalerweise nach Embden und Lawaczeck[3]) sehr schnell, schon während des Kontraktionszustandes wieder in organische Bindung überführt wird. Es bleibt also die physiologische Säuerung, die die Zusammenziehung bedingt, länger bestehen. Außerdem besitzt Coffein eine Kolloidwirkung in dem Sinne, daß der Hydratationsgrad von Serum nach Ellinger[4]) abnimmt und daß die Viskosität von Gela-

1) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 184, S. 156.

2) O. Riesser und S. M. Neuschloss, Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. III. Über den Mechanismus der Coffeinkontraktur. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 93, S. 179.

3) G. Embden und Lawaczeck, Über die Bildung anorganischer Phosphorsäure bei der Kontraktion des Froschmuskels. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 181.

4) A. Ellinger, Die Bedeutung des Quellungsdruckes der Serum-Eiweißkörper für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und für die

tinelösungen nach Neuschloss[1]) in saurer Lösung eine Steigerung, bei alkalischer Reaktion eine Abnahme erfährt, während bei neutraler Reaktion die Viskosität durch Coffein ungeändert bleibt. Aber das Wesentliche bei der Muskelwirkung sehen Riesser und Neuschloss[2]) in der Behinderung des normalen Wiederaufbaus des Lactacidogens, so daß die explosionsartig entstehenden Säuren durch Hemmung ihres Wiederaufbaus länger als solche vorhanden sind und die Zuckung auf diese Weise dehnen.

Da wir aus den Untersuchungen von Dennig[3]) wissen, daß Kalk eine beschleunigende Wiederbereitstellung der potentiellen Energie am Herzen herbeiführt und die Refraktärzeit verkürzt, wodurch eine Superposition von Extrasystolen und eine Tetanisierung des Herzens möglich wird, so lag es nahe anzunehmen, daß die antagonistische Wirkung des Kalkes gegenüber einem so stark kontrakturerregenden Stoff wie dem Veratrin auf einer Beförderung des Aufbaus der Milchsäurevorstufe beruhe. Deswegen wurde bei diesen Giften immer die Wirkung von Kalkzusatz untersucht. Besonders beim Coffein, bei dem Riesser und Neuschloss[4]) die Verzögerung des Aufbaus chemisch nachgewiesen haben, wäre ein solch antagonistisches Verhalten des Kalkes von Wichtigkeit. In der Tat zeigt sich dieser gegensätzliche Einfluß, aber doch nur in geringem Maße. Zunächst gelingt es nicht, durch geringe Kalkgaben die Erhöhung und Verlängerung der Kurve rückgängig zu machen. 0,25% Calciumchlorid dagegen, der 0,02%igen Coffeinlösung zugefügt, führt zu einem Wiederkleinerwerden der Zuckung, hinsichtlich Höhe und Dauer, vermag aber beides nicht zur Norm zurückzuführen. Und ebenso geht die Erhöhung der Zuckungskurve unter 0,1% Coffein bei Zusatz von 0,2% Calciumchlorid wieder zurück, aber die Dehnung der

---

Harnabsonderung. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49, S. 1399 und 1400. — A. Ellinger und P. Heymann, Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. I. Osmotische Wirkungen und Quellungsdruck der Eiweißkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 336. — A. Ellinger und S. M. Neuschloss, Vergleichende Untersuchungen über Viskosität und Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 241.

1) S. M. Neuschloss, Die Wirkung spezifischer Muskelgifte auf leblose Kolloide. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 94, S. 190.

2) S. Fußnote 2, S. 36.

3) H. Dennig, Über die Beziehung zwischen Refraktärphase und Kontraktionsablauf des Herzens. Zeitschr. f. Biolog. 1920, Bd. 72, S. 187.

4) O. Riesser und S. M. Neuschloss, Über den Mechanismus der Coffeinkontraktur. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 163.

Tabelle 5.

Einzelzuckung nach Coffein und Kalk.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
14. XI. 1922	14	1 : 5000	0	14	85	—
			30	21	96	Zusatz von 0,05% $CaCl_2$.
			60	22	98	—
15. XI. 1922	14	1 : 5000	0	22	110	—
			30	32	126	Zusatz von 0,25% $CaCl_2$.
			60	25	112	—
8. VII. 1913	17	1 : 1000	0	30	26	Rana esculenta.
			1	32	31	—
			5	40	35	—
			10	45	etwa 150	—
			15	42	» 130	Zusatz von 0,2% $CaCl_2$.
			25	24	» 100	—
			30	18	» 100	—
9. VII. 1913	17	1 : 1000 + 0,2% $CaCl_2$	0	31	32	Rana esculenta.
			6	35	> 400	11 mm Kontraktur; neu als 0
			15	40	> 400	—
			20	40	> 400	—
			30	36	etwa 200	—
			45	25	» 130	Ringer.
			60	17	20	—

Kurve ist doch nur in geringem Maße beeinflußbar. Und auch, wenn man von vornherein zur Coffeinlösung Kalk zusetzt, treten die typischen Erscheinungen der Coffeinwirkung zutage. Wenn also auch ein schwacher Antagonismus von Kalk gegenüber Coffein nicht ausgeschlossen ist, so vermag doch Kalkzusatz in üblicher Konzentration die Coffeinwirkung nicht aufzuheben.

Strychnin.

Nach den Angaben der Literatur besitzt dieses Krampfgift eine veratrinähnliche Wirkung. So sah Botazzi[1]) nach Aufgießen einer 1%igen Strychninlösung (in 0,8% NaCl) auf den Gastrocnemius

1) Ph. Botazzi, Über die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte Muskulatur. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. Physiol. Abt. 377.

einer Kröte eine zweigipflige Kurve; ebensolche Kurven traten auch nach einer Reihe von anderen Stoffen auf, geradeso wie sie sich auch am normalen Krötenmuskel in 0,8 % iger Kochsalzlösung zeigten. Ferner hat Basler[1]) bei reflektorischen Zuckungen nach Strychninvergiftung die Zuckung größer und länger gesehen als eine durch einen Induktionsschlag ausgelöste indirekte Muskelzuckung vor der Vergiftung, ja auch während derselben. Ich war daher verwundert, als ich fand, daß sich eine Erhöhung des Zuckungsgipfels nur bei großer Verdünnung der Giftlösung, und auch dort in keineswegs sehr deutlicher Weise bei meiner Versuchsanordnung zeigte; jedenfalls nicht mit der Regelmäßigkeit, wie sie bei den bisher besprochenen Körpern beobachtet wird.

Tabelle 6.

Einzelzuckung nach Strychninum nitricum.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
30. X. 1922	14	1:200	0	13	85	—
			5	10	75	2 mm Kontraktur.
31. X. 1922	11	1:200	0	22	122	—
			10	18	73	—
23. X. 1922	7	1:1000	0	22	220	—
			10	4	200	—
21. X. 1922	6	1:10000	0	36	180	—
			60	10	> 250	—
			240	14	> 250	—
26. X. 1922	12	1:10000	0	21	210	—
			5	19	190	—
			10	18	185	—
			15	16	180	—
26. X. 1922	12	1:10000	0	28	122	Ohne Belastung.
			5	23	125	—
			10	27	120	—
			15	27	120	—
			20	24	122	—

1) A. Basler, Beiträge zur Kenntnis der willkürlichen Erregung. I. Die Kontraktion des Froschmuskels bei Strychninvergiftung. Arch. f. ges. Physiol. 1900, Bd. 122, S. 380.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
24. X. 1922	6	1 : 100 000	0	25	250	—
			30	24	240	—
			60	24	240	—
			90	23	240	—
			120	23	240	—
			180	21	240	—
30. X. 1922	14	1 : 100 000	0	21	103	—
			10	17	88	—
			20	15	80	—
26. X. 1922	12	1 : 1 Mill.	0	15	170	—
			30	15	etwa 230	—
			60	15	» 200	—
26. X. 1922	12	1 : 1 »	0	53	159	Ohne Belastung.
			30	55	160	—
			60	56	179	—
			90	33	160	—
1. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	26	94	—
			60	22	108	—
1. X. 1922	14	1 : 10 »	0	33	109	—
			60	26	93	—
			120	27	95	—
			180	33	107	—
1. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	16	87	—
			60	19	112	—
			120	22	126	—
			180	7	etwa 80	—
31. X. 1922	14	1 : 10 »	0	16	78	—
			15	17	85	—
31. X. 1922	14	1 : 10 »	0	19	69	—
			30	19	68	—
			60	19	69	—
			300	22	96	—
2. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	19	71	—
			30	15	65	—
2. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	23	90	—
			30	23	84	—
			60	23	83	—
2. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	27	84	—
			30	24	80	—
2. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	12	64	Luft wird durchgeleitet.
			60	12	86	—
			120	14	86	—
			180	16	97	—
2. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	17	78	—
			60	14	93	—
2. XI. 1922	14	1 : 10 »	0	14	etwa 95	—
			60	14	» 95	—
			120	14	» 95	—
			180	15	» 95	—
			240	15	» 95	—

Man sieht, daß alle Konzentrationen über 1 : 10 Mill. zu einer Lähmung führen, die hier nur auf einer direkten Beeinflussung der Muskelsubstanz beruhen kann, wie auch die Wirkung am Herzen[1]), daß also Strychnin nicht nur die Nervenenden wie Kurare lähmt (Poulsson[2])), sondern auch den Muskel selbst. In den größeren Verdünnungen war dann die Erhöhung des Zuckungsgipfels recht regelmäßig, wenn man nur lange Zeit vom Beginn der Vergiftung an wartet, nur einmal blieb sie auch nach Stunden aus. Nun besitzt ja nicht nur das Strychnin, sondern auch die anderen Krampfgifte zweifellos eine lähmende Wirkung, und trotzdem lassen sich bei den anderen erregenden Stoffen die Veränderungen der Muskelkurve mit so großer Leichtigkeit erzielen; es liegt also nahe anzunehmen — wenn man die hier vermutete Parallele zugibt —, daß die erregende Wirkung des Strychnins nicht wesensgleich derjenigen der eigentlich zentral erregenden Gifte ist, daß also die Ausstrahlung der sensiblen Erregung auf größere Gebiete nicht mit einer gesteigerten Erregung beschränkter motorischer Punkte gleichzusetzen ist[3]).

Dazu stimmt die Beobachtung von Hammet[4]), daß nach Strychnin die direkte Muskelerregbarkeit nicht gesteigert ist, dagegen die Erregbarkeit vom Nerven aus; es werden unterschwellige Reize bei indirekter Reizung wirksam. Daher scheint der Reizdurchgang durch die Synapse erleichtert zu sein, was einerseits eine gewisse Ähnlichkeit mit der Ausstrahlung der sensiblen Erregung im Rückenmark bedeutet, andererseits die Erhöhung der Zuckung bei indirekter Reizung, wie sie Basler anwandte, erklärt.

Thebain.

Ganz ähnlich dem Strychnin verhält sich das Thebain. Auch dieses Krampfgift führt zu einer Verlängerung und Erhöhung der Muskelverkürzung, und zwar ebenso wie Strychnin nur in stärkeren Verdünnungen und auch dort nicht regelmäßig.

---

1) E. Frey, Die Wirkung des Strychnins auf die Refraktärperiode und die Überleitungszeit am Froschherzen. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 87, S. 377.

2) E. Poulsson, Über die lähmende Wirkung des Strychnins. Ebenda 1890, Bd. 26, S. 22.

3) So besteht auch am Auge keine Steigerung der Erregbarkeit, siehe E. Schlagintweit, Über die Strychninwirkung auf die Sinne, insbesondere auf das Auge. Ebenda 1922, Bd. 95, S. 104.

4) Hammet, Journ. of Pharmakology and experimental Therapeutics 1916, Bd. 8, S. 175, zitiert nach Poulsson in Heffters Handbuch der exp. Pharmakologie Bd. 2, 1. Hälfte, S. 392.

Tabelle 7.

Einzelzuckung nach Thebainum hydrochloricum.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
23. XI. 1922	14	1 : 8000	0	17	74	—
			30	12	93	Wieder Ringer.
			60	18	107	—
			90	15	80	—
23. XI. 1922	14	1 : 10 000	0	12	85	—
			30	11	84	—
			60	11	83	—
			90	11	78	—
			120	11	78	—
24. XI. 1922	15	1 : 16 000	0	21	81	—
			60	21	73	—
			120	20	68	—
			180	18	etwa 85	—
24. XI. 1922	15	1 : 16 000	0	27	78	—
			60	35	97	—
			120	22	74	—
24. XI. 1922	15	1 : 16 000	0	18	82	—
			60	17	86	—
			120	17	81	—
			180	17	86	—
9. XII. 1922	14	1 : 20 000	0	29	90	—
			15	28	85	—
			30	29	84	—
			45	30	85	—
			60	29	85	—
23. XI. 1922	14	1 : 40 000	0	20	82	—
			30	13	98	—
11. XII. 1922	14	1 : 100 000	0	30	131	—
			30	30	121	—
			60	31	123	—
11. XII. 1922	14	1 : 100 Mill.	0	21	90	—
			30	22	81	—
			60	21	79	—
16. XII. 1922	13	1 : 100 »	0	19	90	—
			30	18	90	—
			60	18	75	—

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm	Bemerkungen
16. XII. 1922	13	1 : 10 000 Mill.	0	8	80	—
			30	12	75	—
			60	11	72	—
			90	11	75	—
18. XII. 1922	15	1 : 10 000 »	0	30	124	—
			15	24	107	—
			30	17	72	—
18. XII. 1922	15	1 : 10 000 »	0	12	90	—
			15	16	92	—
			30	16	93	—
18. XII. 1922	15	1 : 10 000 »	0	14	111	—
			15	12	110	—
			30	11	80	—
			45	11	74	—
			60	12	74	—
			75	13	74	—

Kodein.

Durch Kodein läßt sich nur in Ausnahmefällen eine Leistungssteigerung hervorrufen, und von so geringem Grade, daß derartige Abweichungen wohl in den Rahmen des Normalen fallen. Untersucht wurden dabei Konzentrationen von 1 : 1000 bis 1 : 10 000 Mill.

Tabelle 8.

Einzelzuckung nach Codeinum phosphoricum.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm
25. XI. 1922	15	1 : 1000	0	16	90
			30	15	90
			60	14	88
			90	13	85
			120	12	85
20. XI. 1922	14	1 : 10 000	0	25	131
			30	23	112
			60	22	115
			90	21	95
4. XII. 1922	15	1 : 10 000	0	18	96
			30	17	86
			60	15	80

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm
20. XI. 1922	14	1 : 40 000	0	25	120
			30	22	116
			60	21	115
30. XI. 1922	14	1 : 100 000	0	8	86
			15	7	82
			30	6	72
30. XI. 1922	14	1 : 100 000	0	15	92
			15	16	91
			30	14	91
			45	14	90
			60	12	etwa 90
9. XI. 1922	14	1 : 1 Mill.	0	29	94
			15	27	84
			30	27	83
			45	28	81
			60	27	79
4. XII. 1922	15	1 : 10 »	0	19	102
			30	17	95
			60	16	90
			90	12	75
4. XII. 1922	15	1 : 10 »	0	11	72
			30	9	65
			60	8	66
			90	6	90
18. XII. 1922	14	1 : 100 »	0	13	90
			30	11	90
			60	10	etwa 80
11. XII. 1922	14	1 : 100 »	0	22	96
			30	22	100
			60	22	102
			90	22	100
			120	21	100
20. XII. 1922	14	1 : 10 000 Mill.	0	27	90
			15	26	77
20. XII. 1922	14	1 : 10 000 »	0	29	90
			15	39	85
			30	30	82

Farbstoffe.

Auch einige Farbstoffe wie Säurefuchsin, Phenolsulfophthalein, Naphtholgelb, Tropäolin OO, Basel I und Basel III rufen nach Barbour und Abel[1]) mehrere Stunden nach der Vergiftung Krämpfe hervor, die nach Abtragung des vordersten Drittels des Zentrallappens deutlicher werden. Daher habe ich Säurefuchsin und Tropäolin auf ihre Wirkung auf den Skelettmuskel untersucht.

Tabelle 9.
Einzelzuckung nach Farbstoffen.

Datum	Temperatur in °	Konzentration	Nach Minuten	Höhe in mm	Länge in mm
6. XI. 1922	14	1 : 1000 Säurefuchsin	0	14	etwa 140
			10	17	» 145
			20	11	» 130
6. XI. 1922	14	1 : 1000 Tropäolin, filtriert	0	12	87
			10	14	95
			20	13	111
7. XI. 1922	14	1 : 1000 » »	0	13	85
			10	14	88
			20	14	88

Sie zeigen die erwartete Wirkung: Erhöhung des Zuckungsgipfels und Verlängerung der Zuckungsdauer.

Veratrin.

Die Muskelwirkung des Veratrins besteht in einer Verstärkung der Leistung hinsichtlich Höhe und Dauer der Kontraktion, bei größeren Giftgaben in einer Lähmung. Gleichzeitig ist Veratrin ein Krampfgift.

Von einer Wiedergabe eigener Versuche sehe ich ab, da jeder Leser über Erfahrungen mit diesem Gifte verfügen wird, und auch den von v. Frey[2]) gefundenen Antagonismus von Kalk kennt. Ich habe in einer theoretischen Arbeit[3]) gezeigt, wie man von einheit-

1) H. G. Barbour und J. J. Abel, Journ. of Pharmak. and exp. Therap. 1910/11, Bd. 2, S. 167, zitiert nach Poulsson in Heffters Handbuch der exp. Pharmakologie Bd. II, 1. Hälfte, S. 492.

2) v. Frey, Studien über die Wirkungsweise des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1912.

3) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Arch. f. d. gesamt. Physiol. 1920, Bd. 184, S. 156.

lichem Standpunkt aus die Erscheinungen an Muskel und Herz ableiten kann, wenn man den Vorgang der Erschlaffung dem Bereitstellen neuen Betriebsstoffes gleichsetzt, und dort die Ansicht ausgesprochen, daß alle Dehnungen der Muskelkurve auf Verzögerung der Erholung beruhen, indem die physiologische Säuerung länger bestehen bleibt und der Wiederaufbau zur zersetzbaren Vorstufe leidet. Riesser und Neuschloss[1]) lehnen für das Veratrin diese Erklärung ab, mit dem Hinweis auf ihre Versuche des schnellen Aufbaus der Phosphorsäure zu organischer Bindung, erklären aber gleichzeitig die Dehnung der Zuckung durch das Erhaltenbleiben der Phosphorsäure im Sarkoplasma durch Abdichtung der Grenzmembran, während sie normalerweise hinausdiffundiere; also auch durch das abnorm lange Bestehenbleiben der Säuerung. Es scheint aber nach den Versuchen von Embden und Lawaczeck[2]), daß für gewöhnlich der Aufbau der Phosphorsäure zu der zersetzbaren Vorstufe sehr schnell vor sich geht, »daß das Verschwinden der gebildeten Phosphorsäure unter Rückbildung des Laktazidogens schon während des Kontraktionsvorganges beginnen kann« (Seite 195); diese Rückbildung geht auch noch im ermüdeten Muskel, wie Laquer[3]) fand, vor sich, während die Milchsäure unter diesen Bedingungen bekanntlich länger bestehen bleibt. Auch wenn man annimmt, daß die Erschlaffung mit einem Herausdiffundieren eines Teiles der gebildeten Phosphorsäure aus dem Muskel — nämlich dem Teil, der der verbrennenden Milchsäure entspricht[4]) — verknüpft sei, wird man die von den Autoren nachgewiesene Hemmung dieses Austrittes als Verzögerung der Erholung bezeichnen müssen. Es scheint überhaupt so, als nehmen die Autoren an dem Ausdruck Wiederaufbau Anstoß, mit dem ich die Erholung in allen ihren Phasen zusammenfaßte, weil eben die Bereitstellung neuen Betriebsstoffes aus dem zersetzten alten das Ziel und das Wesentliche dieser Vorgänge ist. Dieses Betonen

1) O. Riesser und S. M. Neuschloss, Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. IV. Über den Mechanismus der Veratrinwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 179.

2) G. Embden und Lawaczeck, Über die Bildung anorganischer Phosphorsäure bei der Kontraktion des Froschmuskels. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 181.

3) F. Laquer, Über die Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure im Froschmuskel. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1914, Bd. 93, S. 60.

4) O. Meyerhof, Energieumwandlung im Muskel. II. Das Schicksal der Milchsäure in der Erholungsperiode des Muskels. Arch. f. d. gesamt. Physiol. 1920, Bd. 182, S. 284.

einer Erholungsstörung ändert natürlich nichts an dem wertvollen Befund von Riesser und Neuschlosz, daß aus einem normalen (d. h. in Ringerlösung liegenden isolierten) Muskel mehr Phosphorsäure in die Ringerlösung übertritt als aus einem mit Veratrin vergifteten. Und man kann einem solchen Befund auch die Fassung geben, daß die Säuerung länger bestehen bleibt. Ich glaube also nicht, daß man nach diesen Befunden sagen kann, die normalen Wiederaufbauprozesse, die mit einem Verschwinden der Säuren einhergehen, haben nicht gelitten, sondern daß auch für das Veratrin die Auffassung zutrifft, daß die normale Erholung gestört sei.

Colchicin und seine Derivate.

Nach Angaben der Literatur trifft auch für das Colchicin und seine Derivate der Parallelismus zwischen Krampfwirkung und Muskelwirkung zu: diejenigen Stoffe, die Krämpfe machen, rufen auch am Muskel eine veratrinähnliche Zuckung hervor, Colchicin selbst aber, das nur Lähmung, keine Krämpfe herbeiführt, ist am Muskel unwirksam. So berichtet Jacobj[1]), daß reines Colchicin für Frösche sehr wenig giftig ist, beim Warmblüter aber durch Lähmung des Atemzentrums den Tod herbeiführt. Altes braunes Colchicin, welches nach Jacobj Oxydicolchicin enthält, jedoch ist ein Krampfgift und verändert die Muskelkurve nach Art des Veratrins. Während nach Gaben von 40—50 mg reinen Colchicins nach mehreren Stunden eine Wirkung auf die Muskulatur vermißt wird, rufen 10—15 mg Oxydicolchicin nach 2 Stunden eine Veränderung der Zuckungskurve im Sinne einer Doppelgiftigkeit derselben hervor; gleichzeitig besteht leichte Ermüdbarkeit, denn die fünfte Zuckung nach Reizen im Abstand von 1 Sekunde weist nur noch die halbe Höhe der ersten auf; nach einer Pause von 1 Minute aber erreicht schon wieder eine Zuckung die alte Höhe. — Ferner sah Fühner[2]), der durch Oxydation mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat Oxycolchicin darstellte, von diesem Stoff sowohl Krämpfe wie auch die Muskelwirkung, bestehend in dem Auftreten von zweigipfligen Kurven und leichter Ermüdbarkeit.

Calciumüberschuß und Kalkentzug.

Die antagonistische Wirkung des Kalkes gegenüber dem Veratrin legte den Gedanken nahe, ob auch Calciumentzug ähnliche Erschei-

1) C. Jacobj, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicumgift. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 119.

2) H. Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin und seine Derivate. Ebenda 1913, Bd. 72, S. 228.

nungen, wie sie nach Veratrin auftreten, hervorrufen kann. Dies ist in der Tat der Fall. Aber auch Kalkmangel allein, z. B. die Lösungen reiner Salze führen zu ganz ähnlichen Veränderungen der Muskeltätigkeit. (Sucht man nach einer Parallele in bezug auf zentrale Krämpfe, so kann man vielleicht an die Salzkrämpfe denken.)

Ich habe also die Veränderungen untersucht, die nach kalkentziehenden Stoffen am Froschmuskel auftreten.

Es ist bekannt, daß alle kalkfreien Lösungen zu fibrillären Zuckungen, zu Nasen der Muskelkurve, und zu langdauernden veratrinähnlichen Kontraktionen führen. Solche Störungen sind nach reiner Kochsalzlösung, Jodnatrium-, Bromnatrium- und Fluornatriumlösung beschrieben worden[1]). Alle diese abnormen Erscheinungen hören auf Kalkzusatz auf. Vielleicht schon die Wirkung von Fluornatrium kann als Kalkentzug aufgefaßt werden, ebenso die Zuckungen, die nach Biedermannscher[2]) Flüssigkeit auftreten und in beinahe regelmäßigen rhythmischen Zuckungen bestehen. Ich[3]) habe früher gezeigt, daß Bromnatrium und Jodnatrium Erscheinungen hervorrufen, die in allen Einzelheiten mit denen der Veratrinwirkung übereinstimmen, also nicht nur im antagonistischen Verhalten des Kalkes, sondern auch hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber der Reizfrequenz. Die Veratrinzuckung wird durch Kalkzusatz[4]) und schnelle Reizfolge[5]) wieder normal, so auch die Zuckungen nach diesen Salzen.

Kalküberschuß: Gibt man zur Ringerschen Flüssigkeit Calciumchlorid in der antagonistisch wirksamen Konzentration von 0,2%

---

1) Ringer, Regarding the action of line, potassium and sodium salts on skeletal muscle. Journ. of Physiol. Bd. 8. — F. S. Locke, Die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung auf quergestreifte Muskeln. Arch. f. d. gesamt. Physiol. 1893, Bd. 54, S. 501. — A. Blumenthal, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf die quergestreiften Muskeln. Ebenda 1896, Bd. 62, S. 513. — J. Loeb, Über Ionen, welche rhythmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen. Festschrift für Fick. Braunschweig 1899. — H. Tappeiner, Zur Kenntnis der Wirkung des Fluornatriums. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 25, S. 203. — H. Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flußsäure. Ebenda 1888, Bd. 25, S. 326.

2) W. Biedermann, Wien. akad. Berichte 1880, Bd. 82, Abtlg. 3, S. 257.

3) E. Frey, Die Vermeidung der Nebenwirkungen bei Brom- und Jodkuren. Med. Klinik 1914, Nr. 9.

4) v. Frey, Studien über die Wirkungsweise des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1912.

5) v. Bezold und Hirt, Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. Verhandlg. d. Würzburger physik.-med. Gesellsch. 1866. — Fick und Boehm, Über die Wirkung des Veratrins auf Muskelfasern. Ebenda 1872. — B. Mostinsky, Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51. S. 310.

zu, so sieht man eine Erniedrigung der Zuckung ohne sonstige Abweichungen. Reizt man den Muskel rhythmisch, etwa alle halbe Minuten, so fällt die Reihe der Zuckungen niedriger aus, und zwar stellt sich die Verbindungslinie der Gipfel sehr schnell auf das neue Niveau ein, das sie beibehält, und das im konkreten Fall $^3/_4$ der normalen Zuckungshöhe betrug. Wechselt man auf gewöhnliche Ringersche Flüssigkeit um, so erreichen die Zuckungen sofort wieder die alte Höhe. Setzt man jetzt 0,4% Calciumchloridlösung zur Ringerlösung zu, so sinken die Gipfelpunkte auf $^3/_8$ der Höhe der normalen und halten sich auf diesem Niveau. Wenn man die Veratrinvergiftung als Erholungsstörung auffaßt, so würde, wie oben auseinandergesetzt, Kalkzusatz die Erholung beschleunigen, wofür auch Befunde am Herzen sprechen. Denn Dennig[1]) fand eine Abkürzung der Refraktärzeit; durch eine solche Beschleunigung der aufbauenden Prozesse werden die kontraktionserregenden Säuren schneller fortgeschafft, und die sekundären Quellungsvorgänge streben nun nach einer sich rapid verkleinernden Säuremenge; die Zuckung wird niedriger. Dies ist derselbe Vorgang, wie er am Herzen bei Vagusreizung auftritt, wo auch die Kontraktion kleiner wird und gleichzeitig die Möglichkeit der Superposition einer Extrasystole und die Möglichkeit des Tetanus eine sehr schnelle Bereitstellung neuer potentieller Energie beweist.

Kalkentzug: Einen Kalkentzug habe ich durch Einhängen der Muskeln in die Lösungen der Natriumsalze der Oxalsäure, der Weinsäure, der Zitronensäure, der Bernsteinsäure, der Phosphorsäure, der Ölsäure, der Stearinsäure und der Schwefelsäure erzeugt.

Oxalsäure: Hängt man einen Sartorius in die Lösung von oxalsaurem Natrium von 1% unbeschwert hinein, so treten sofort die lebhaftesten fibrillären Zuckungen auf, die zu einem Hin- und Herwogen und dauerndem Zucken des platten Muskels führen. Ein derartiger Versuch eignet sich sehr gut für die Demonstration in Schattenprojektion. Nach einiger Zeit kommt es dann zu Lähmung. Bringt man den Muskel vorher in Ringersche Flüssigkeit zurück, so hören die Zuckungen sehr bald wieder auf. Auch nach vollständiger Lähmung tritt in Ringerlösung wieder Erholung ein, so daß auf einen Reiz hin der Muskel sich in normaler Weise zusammenzieht. Für die Beobachtung der Muskelkurven eignet sich besser eine ver-

1) H. Dennig, Über die Beziehung zwischen Refraktärphase und Kontraktionsablauf des Herzens. Zeitschr. f. Biolog. 1920, Bd. 72, S. 187.

dünnte Lösung; $^1/_4$% Na-Oxalicum in 0,6 oder 0,4%iger Kochsalzlösung gelöst, läßt lange Zeit Erscheinungen auftreten, wie sie von der Veratrinwirkung bekannt sind: zweigipflige, später vergrößerte und verlängerte eingipflige Kurven. Dabei sind in dieser verdünnten Lösung die anfänglichen fibrillären spontanen Zuckungen sehr gering oder fehlen ganz. Wendet man $^1/_2$%ige Lösungen an, so sieht man ebenfalls die geschilderten Erscheinungen, sie treten sofort auf und können mehrere Stunden beobachtet werden, wenn man den Muskel rhythmisch reizt. Die 1%ige Lösung dagegen, die zu so starken spontanen Zuckungen führt, ist zur längeren Beobachtung nicht geeignet, da bald die Lähmung einsetzt. Dabei können die Muskeln kuraresiert sein, ohne daß sich etwas an den Erscheinungen ändert. Die Ähnlichkeit mit der Veratrinwirkung ist dabei vollkommen; auch die Formgesetze[1]) sind dieselben wie beim Veratrin. Schreibt man auf der Schleudertrommel bei rascher Umdrehung die Kurven auf und verändert das Intervall zwischen den Reizen, so ändert sich die Kurvenform wie beim Veratrin: kurz aufeinanderfolgende Reize rufen normale Verkürzungsform hervor, Reize in längeren Pausen zeigen die langsauernden und langsam erschlaffenden Kontraktionen am deutlichsten. Es besteht also eine Ähnlichkeit zwischen der Oxalsäurewirkung und der Veratrinwirkung hinsichtlich der Wirkungsstärke (schwache Vergiftung: zweigipflige Kurve; stärkere: eingipflige), hinsichtlich der Reaktion auf die verschiedenen Reizfolgen (langsame Reizfolge: Nachzuckung; schnelle: normale Kurvenform) und hinsichtlich der antagonistischen Wirkung des Kalkes.

Weinsäure: Weinsaures Natrium ruft in sehr schöner Weise dieselben abnormen Erscheinungen hervor, und zwar in 1%iger Lösung, so daß man sie lange Zeit, 2 Stunden lang, beobachten kann. Eine 2%ige Lösung dagegen, die wiederum die anfänglichen spontanen Zuckungen deutlicher zeigt, führt bald, etwa in $^1/_4$ Stunde, zur Lähmung. Bringt man aber solch einen gelähmten Muskel in kalkfreie Ringersche Flüssigkeit, so erholt sich der Muskel von der Lähmung wieder und zeigt nun noch lange Zeit Nachzuckungen in typischer Weise. Häufig sieht man bei 1%igem weinsaurem Natrium nach 15 Minuten bis 1 Stunde auch mehrere Nachzuckungen, wie sie gelegentlich nach Veratrin und oxalsaurem Natrium (und auch bei Brom- und Jodsalzen) auftreten, so daß in rhythmischer Folge immer eine Zuckung die nächstfolgende auszulösen scheint. Nähere Ver-

1) B. Mostinsky, Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 310.

mutungen über diese Entstehung autonomer Erregungen habe ich[1]) früher auseinandergesetzt.

Zitronensäure: Zitronensaures Natrium führt die gleichen Erscheinungen in 0,5%iger Lösung sofort herbei; auch 1%ige ist dazu geeignet, doch kann sich hier schon nach 1/2 Stunde die Lähmung einstellen. Der Einfluß der Reizfolge ist beim Zitrat ebenfalls vorhanden.

Wechselt man während der Vergiftung eine dieser drei Substanzen gegen ein anderes Salz aus, so verhält sich der Muskel so, als sei er in der alten Lösung geblieben; es beginnen also durch die Einwirkung des neuen Salzes nicht etwa die spontanen Anfangszuckungen wieder, wenn sie in der alten Lösung schon verklungen sind. Daraus geht hervor, daß der Entzug von Kalk das ursächliche Moment dabei abgibt.

Bernsteinsäure: Natrium succinicum ruft in 2%iger Lösung spontane Zuckungen hervor und verändert in 1%iger Lösung auf sehr lange Zeit hin die Zuckungen in der beschriebenen Weise; zwar werden die Kontraktionen bald etwas kleiner, aber es treten nach 3/4—1 Stunde sehr starke Nachzuckungen auf, die bei weitem höher sind als die Anfangsverkürzung.

Phosphorsäure: Schon Biedermann[2]) hat nach Einbringen von Muskeln in eine Lösung von Natriumphosphat und Soda Zuckungen in rhythmischer Folge beschrieben, die ohne äußeren Reiz auftraten. Wenn auch nicht in so typischer Weise, so doch immerhin recht deutlich treten die hier beschriebenen Erscheinungen auch in neutralen Phosphatlösungen auf, in 1,1%igem sekundärem Natriumphosphat (neutralisiert) wie in doppelt so konzentrierten Lösungen. In den letzteren werden allerdings die Muskeln rasch, in etwa 1/2 Stunde, gelähmt.

Ölsäure: Nicht so leicht wie nach den bisher behandelten Stoffen lassen sich nach ölsaurem Natrium die Nachzuckungen beobachten. Denn stärkere Lösungen führen schnell zur Lähmung; allerdings nicht immer in derselben Zeit. Aber ungefähr reicht bei einer 1/2%igen Lösung die Einwirkung von 10 Minuten zum Herbeiführen der Lähmung aus, bei 0,1%iger 3/4 Stunden, bei 0,01%iger 1 Stunde, und erst Konzentrationen von 0,001% sind für die längere Beobachtung geeignet. Hier aber ist eine lange Einwirkungszeit erforderlich,

1) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Arch. f. d. gesamt. Physiol. 1920, Bd, 184, S. 156.

2) W. Biedermann, Wien. akad. Berichte 1880, Bd. 82, Abtlg. 3, S. 257.

um die Erscheinungen der Nachzuckung hervorzurufen, so daß häufig nach $1/4$ Stunde noch nichts Abnormes zu sehen ist, nach 1 Stunde eine Vergrößerung der Zuckung, und erst nach mehr als 3 Stunden eine deutliche Verbreiterung des Gipfels.

Stearinsäure: Auch Natrium stearinicum führt in gesättigter Lösung zu dem erwähnten abnormen Verlauf der Zuckung, wenn auch vielleicht wegen der ungenauen Dosierung in wenig regelmäßiger Weise, so daß sich strenge Angaben über die Dauer des Eintrittes der Erscheinungen nicht machen lassen.

Bariumchlorid: Schon von Blumenthal[1]) sind die Veränderungen der Zuckung nach Bariumchlorid beschrieben worden; die Nachzuckungen nach diesem Salz sind in der Tat außerordentlich ausgeprägt und treten schon nach 5 Minuten in 0,1% auf. Ebenso zeigen sich spontane Zuckungen. Ein Zusatz zu der Giftlösung von 0,2%igem Calciumchlorid hebt die abnormen Erscheinungen auf. Man kann also wohl die Wirkung des Bariums als eine Verdrängung des Kalkes auffassen und so die Wirkungen dieses Stoffes an die hier behandelten kalkfällenden Substanzen angliedern.

Quecksilberchlorid: Auch die Wirkung des Sublimates könnte man als eine Verminderung des Gehaltes an Calciumionen auffassen, denn es kommt zur Bildung eines komplexen Salzes, dessen Dissoziationsverhältnisse anders sind als die der reinen Komponenten. Jedenfalls treten in einer Sublimatlösung von 1 : 100000 spontane Zuckungen auf, und nach 30—60 Minuten Muskelkurven auf einen Reiz hin, die zweigipfligen Typus aufweisen und sehr charakteristisch sind. Kalkzusatz, 0,2% Calciumchlorid, läßt nach weiteren 15 Minuten die Kurve wieder normal werden. Manchmal allerdings kann es auch zur einfachen Lähmung kommen.

Natriumsulfat: Auch bei diesem Salz treten ähnliche Erscheinungen der Muskelkurve auf. 20 Minuten bis 2 Stunden nach Einbringen einer 2,24%igen Lösung von Natriumsulfat kann man in sehr deutlicher Weise die geschilderten abnormen Verhältnisse der Zuckungskurve konstatieren. Jedenfalls kommt es durch das Einhängen der Muskeln in die Lösungen schwefelsaurer Salze zu einer Abnahme der Calciumionen, und zwar wohl durch Änderung der Dissoziation des schwefelsauren Salzes gegenüber dem Chlorid, nicht nur durch einfaches Verdünnen des Kalkrestes durch die kalkfreie Lösung.

---

1) A. Blumenthal, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf die quergestreiften Muskeln. Arch. f. d. gesamt. Physiol. 1896, Bd. 62, S. 513.

Es führt also Kalküberschuß zu einer Verkleinerung der Verkürzung des Muskels auf einmaligen Reiz wie auch auf rhythmische Reize, Kalkentzug durch die verschiedensten Stoffe, ebenso wie Kalkmangel zu einer Vergrößerung und Dehnung der Kontraktion. Es scheint also ein gewisser Kalkgehalt der umgebenden Flüssigkeit für den normalen Ablauf der Erholungsprozesse notwendig zu sein, die durch Kalkmangel verzögert werden. Kalküberschuß dagegen beschleunigt den Wiederaufbau der Säuren zu der zersetzbaren Betriebssubstanz und beschleunigt auf diese Weise das Verschwinden der die Quellung veranlassenden Säuren und führt somit zu einer Verkleinerung der Zuckung.

Zusammenfassung.

Es besitzen also die erregenden Gifte: Pikrotoxin, Santonin und santoninsaures Natrium, Kampfer, Coffein, Codein, Strychnin, Thebain, Säurefuchsin, Atropin, Veratrin, Oxydicolchicin, Oxycolchicin, eine gleichartige Muskelwirkung, indem sie in geeigneter Konzentration zu einer Leistungssteigerung des Muskels führen, bestehend in einer Erhöhung des Zuckungsgipfels und einer Verlängerung der Zuckungsdauer bei Einzelreizen. Gleichzeitig mit dieser Förderung der Tätigkeit besteht eine Beeinträchtigung der Muskelleistung auf rhythmische Reize. Beide Erscheinungen lassen sich auf eine gemeinsame Veränderung, nämlich auf eine Verzögerung der Erholungsvorgänge, zurückführen. Diese Leistungssteigerung ist lange bestehend und sehr ausgeprägt bei Pikrotoxin, Santonin, santoninsaurem Natrium, Kampfer, Coffein, Veratrin, Oxydicolchicin, Oxycolchicin, deutlich bei Atropin und Säurefuchsin, angedeutet bei Strychnin und Thebain, und fraglich bei Codein.

Wenn die Verkürzung in einer Quellung unter dem Einfluß der explosionsartig entstehenden Milchsäure und Phosphorsäure aus einer in Bereitschaft gehaltenen Betriebssubstanz besteht, so kann die Erschlaffung nur auf einem Verschwinden dieser Säuren beruhen, auf einem Verschwinden durch Wegdiffundieren, Neutralisieren und Wiederaufbau zu organischer Bindung. Vorgänge, die man als Erholungsprozesse bezeichnen muß, und die als Endresultat den Wiederaufbau der Betriebssubstanz haben. Da nun die Quellung ein sekundärer Prozeß ist, welcher durch die Säuerung hervorgerufen, derselben nachhinken muß, so führt ein längeres Bestehenbleiben der beiden Säuren, deren Menge sonst schon schnell durch die Erholung vermindert wird, zu einer Vergrößerung der Verkürzung und zu einer Verlängerung der Kontraktionsdauer. Gleichzeitig aber leidet durch Verzögerung der Erholung der Wiederaufbau der zersetzbaren Be-

triebssubstanz und damit auch die Muskelleistung bei wiederholtem Reiz. Es lassen sich also beide Erscheinungen, die Erhöhung des Gipfels der Einzelzuckung und ihre Dehnung, sowie auch die Beeinträchtigung der Muskeltätigkeit auf rhythmischen Reiz hin auf dieselbe Ursache, die Erholungsschädigung, zurückführen.

Die Kolloidwirkung einzelner dieser Gifte würde also nach dieser Auffassung zunächst die Stoffwechselvorgänge beeinflussen, sich aber nicht etwa in quellendem Sinne zur physiologischen Quellung addieren, weil sonst die Schädigung bei rhythmischem Reiz unerklärlich bliebe.

Eine antagonistische Wirkung des Kalkes, wie sie dem Veratrin gegenüber besteht, ist bei den anderen Stoffen nur bis zu einem gewissen Grade vorhanden.

Kalküberschuß der Ringerlösung setzt die Höhe der Zuckung herab, und zwar auf ein dauernd beibehaltenes niedrigeres Niveau. Durch kalkentziehende Stoffe, wie die Natriumsalze der Oxalsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Ölsäure, Stearinsäure, Phosphorsäure, wird die Muskelzuckung ebenso wie in den Lösungen von reinem Kochsalz, Bromnatrium, Jodnatrium, Natriumsulfat oder durch Zusatz von Sublimat oder Bariumchlorid in der Weise verändert, wie es Veratrin tut. Auch in den Einzelheiten stimmen die Veränderungen nach den kalkfällenden Salzen und nach Veratrin überein, so auch in dem Verschwinden der Nachzuckung bei sich schnell folgenden Reizen. Außerdem rufen die kalkentziehenden Salze fibrilläre Zuckungen am Beginn ihrer Einwirkung hervor. — Wenn also Kalkentzug oder Kalkmangel die Erholung verzögert und dadurch die Kontraktion vergrößert und in die Länge zieht, so wirkt Kalküberschuß beschleunigend auf die Erholungsprozesse, auf das Verschwinden der Säuren, setzt daher die Einzelzuckung auf einmaligen wie rhythmischen Reiz herab.

Man begegnet also bei den erregenden Giften geradeso wie bei den indifferenten Narkotizis im Erregungsstadium einer Muskelwirkung, die eine Erhöhung der Leistung auf Einzelreize bei Schädigung unter häufigen Reizen hervorruft. Aber hier wie dort ist es nur eine nach Zeit und Giftkonzentration begrenzte Phase, deren Überschreiten zu einer Lähmung führt. Daher bedeutet diese Leistungssteigerung den Beginn einer Erholungsstörung; denn eine Vergrößerung der Einzelzuckung und Verlängerung der Zuckungsdauer kann deswegen auf solcher Erholungsschädigung beruhen, weil Erschlaffung und Erholung auf demselben Vorgang beruhen, nämlich einem Wegschaffen der Säuerung und dem Wiederaufbau der zersetzbaren Betriebssubstanz des Muskels, dessen Zerlegung die Säuerung hervorrief.

IV.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.
(Vorstand: Prof. Jacobj.)

18. Untersuchungen über Formaldehyd-Gangrän.

I. Teil: Der Vorgang der Stasen- und Thrombosenbildung bei Einwirkung von Formaldehyd nach Beobachtungen an der Froschschwimmhaut intra vitam.

Von

Dr. Walther Jacobj.

(Eingegangen am 6. XII. 1922.)

Einleitung.

Der im Jahre 1867 von A. W. von Hoffmann entdeckte Formaldehyd hat je länger um so mehr das Interesse der Biologen nach den verschiedensten Seiten hin auf sich gelenkt; glaubt man doch heute in ihm einen der Hauptbausteine für den Aufbau der Pflanzen gefunden zu haben, da er, wie es scheint, unter Polymerisierung die Bausteine zur Bildung der Kohlehydrate liefert. Nicht geringeres Interesse hat der Formaldehyd aber als Protoplasmagift für die praktische Medizin, zumal die Hygiene und Bakteriologie, gewonnen, nachdem er sich als ein ungemein energisches Mittel erwiesen hat, das die widerstandsfähigsten pathogenen Mikroorganismen und ihre Sporen abzutöten und so als Desinfektionsmittel die besten Dienste zu leisten vermag.

Die ersten, seine allgemeinen biologischen Wirkungen feststellenden Untersuchungen wurden, wie es scheint, in den Jahren 1888 von Löw[1]) und 1889 von Buchner und Segall[2]) ausgeführt. Die späteren Arbeiten beschäftigen sich dann zunächst hauptsächlich mit seiner Verwendung als Desinfektionsmittel. Im Anschluß an das Bestreben, den Formaldehyd auch zur Konservierung von Nahrungsmitteln heranzuziehen, entstand dann

1) Löw, Physiologische Studien über Formaldehyd. Münch. med. Wochenschrift 1888, Nr. 24, S. 412.

2) H. Buchner und Segall, Über die gasförmige, antiseptische Wirkung des Chloroforms, Formaldehyds und Creolons. Ebenda 1889, Nr. 20, S. 341 f.

eine größere Anzahl von Untersuchungen über sein Schicksal im Stoffwechsel des tierischen Organismus, wobei seine Oxydation zu Ameisensäure und Ausscheidung als solche festgestellt wurde.

Schon Trillat[1]), der sich 1892 mit dem Formaldehyd beschäftigte, machte aber die interessante Beobachtung, daß frische Stücke normaler Haut, mit Formaldehydlösung behandelt, in eine lederartige Masse übergeführt werden, und 1895 hebt auch Reimar[2]) als eine besonders eigenartige Wirkung des Formaldehyds in 4—40%iger Lösung hervor, daß er Eiweiß zur homogenen Gerinnung bringe im Gegensatz zu der durch Sublimat erzeugten Fällung des Eiweiß, bei welcher ein mehr bröckliges Gerinnsel entstehe. Diese homogene Gerinnung, welche der Formaldehyd bei Eiweiß erzeugt, gab dann Veranlassung, denselben als histologisches Fixier- und Härtungsmittel der Gewebe in die Histologie einzuführen, da bei seiner Anwendung weder die Struktur der Gewebe noch deren Farbe und Färbbarkeit eine wesentliche Veränderung erleidet. Da auch Gelatine schon durch Eindringen gasförmigen Formaldehyds in eine feste, homogene Masse übergeführt wird, so benützten dies bald auch die Bakteriologen, um ihre auf Gelatine-Nährböden gezüchteten Bakterienkulturen in bestimmten Entwicklungsstadien abzutöten, gleichzeitig zu fixieren und so für Sammlungszwecke zu konservieren.

Wie Gegner[3]) mitteilt, machte man offenbar auch schon frühzeitig in der Fabrik von E. Schering, in welcher damals die ersten hochprozentigen, wässerigen Formaldehydlösungen für den Handel hergestellt wurden, die eigenartige Beobachtung, daß es gelingt, durch Bestreichen einzelner Gliedmaßen von Tieren, z. B. des Schwanzes oder des Hinterbeines einer Maus mit 40%iger Formaldehydlösung während einiger Tage am lebenden Tier diese Teile nicht nur zum Absterben, sondern auch unter scharfer Demarkation und Eintrocknung zur Abstoßung zu bringen, und zwar ohne daß dabei sonstige Nebenerscheinungen auftreten. Diese Tatsache konnte Gegner später in Penzolds Institut bestätigen, indem es ihm gelang, zu zeigen, daß auch beim Bepinseln eines Kaninchenohres bis zur Ansatzstelle 3 mal täglich mit Formalin zunächst nach der ersten Pinselung Rötung, Schwellung und Temperatursteigerung an dem betreffenden Ohr sich einstellen, später das Ohr, seine normale Körpertemperatur einbüßend, kalt wird, weil die Zirkulation zum Stehen kommt und nach einigen Tagen das Ohr völlig abstirbt und zwar so, daß es gleichmäßig derartig erhärtet wird, daß man es stückweise wie ein Ohr von Papier maché abbrechen kann. Nach einiger Zeit wird dann aber das abgetötete und mumifizierte Ohr nach vorangegangener Demarkation ohne jede Eiterung oder Blutung von dem gesunden, eine glatte Narbe an der einstigen Ansatzstelle zeigenden Gewebe abgestoßen; ein Versuch, der auch mit dem gleichen Erfolg im hiesigen Institut vor längeren Jahren in der pharmakologischen Vorlesung ausgeführt wurde und ein solches gehärtetes Ohr lieferte, das seitdem jedesmal bei Besprechung der Formaldehydwirkung in der Vorlesung vorgeführt wird.

---

1) Zitiert nach Therapeut. Monatsheften 1893, S. 184.

2) Zitiert nach Zentralblatt für med. Wissenschaften 1895, S. 520.

3) Gegner, Münch. med. Wochenschrift 1893, S. 599.

Diese Wirkung des Formaldehyds, lebendes Gewebe nach Aufbringen in konzentrierten, wässerigen Lösungen unter Erzeugung einer trockenen, scharf demarkierten Nekrose, soweit als die lokale Einwirkung des Formaldehyds stattgehabt hat, und ohne sonstige Veränderungen am Organismus zum Absterben und zur Abstoßung zu bringen, führte dann um die Jahrhundertwende (1899 und 1903[1, 2]) zu Versuchen, den Formaldehyd als Mittel zur unblutigen Beseitigung inoperabler oberflächlicher, zumal maligner Tumoren an prominenten Körperteilen zu verwenden, bei welchen man durch blutigen Eingriff Metastasen zu setzen fürchtete. Auch zur Entfernung von Condylomen[3]) wurden die konzentrierten Formaldehydlösungen empfohlen, um, wie man es zunächst auffaßte, mittels des Formaldehyds das Gewebe unter Ätzung zu zerstören. Auch hier beruhte indessen der Vorgang der Zerstörung auf der durch das Mittel hervorgerufenen, trockenen Gangrän des wuchernden Gewebes.

Weder in der Chirurgie noch in der Dermatologie hat sich die Verwendung des Formaldehyds in dem eben erwähnten Sinne indessen länger zu halten vermocht und heutzutage wird die eigenartige, abtötende, härtende und desinfizierende Wirkung des Formaldehyds praktisch an lebendem Gewebe wohl nur noch in der Zahnheilkunde verwendet. Hier allerdings wird sie auch jetzt noch geschätzt und mit bestem Erfolg bei der Pulpaamputation herangezogen, um die in den Wurzelkanälen zurückbleibenden Pulpateile in eine sicher abgetötete, desinfizierte und reaktionslose Masse zu verwandeln, welche nach Abschluß der Zahnhöhle durch die Plombe zu keinerlei nachteiliger Reaktion mehr führen kann. Es ist Bönnecken[4]), welchem die Zahnheilkunde die Einführung dieses neuen Mittels verdankt. Er hatte die oben erwähnte, eigenartige, das Gewebe desinfizierende, abtötende und zugleich härtende Wirkung des Formaldehyds bei seiner Tätigkeit im pathologischen Institut in Bonn kennen gelernt und richtig erkannt, daß diese die Gewebe unter gleichzeitiger Sterilisierung in den Zustand trockener Gangrän versetzende Substanz allen Anforderungen, welche er an ein zur Pulpaamputation zu verwendendes Mittel stellte, erfüllt. Er ging aber von der Annahme aus, daß diese Wirkung sich nur bei Benützung der höchstmöglichen konzentrierten, ganz frischen, 40%igen, wässerigen Lösung erzielen lasse, da nach der damaligen Auffassung ältere Lösungen durch Übergang der einfachen Formaldehydmoleküle in polymere Formen, wie sie unter der Bezeichnung Paraformaldehyd oder Trioxymethylen sich auch beim Verdunsten konzentrierter, wässeriger Formaldehydlösungen ausscheiden, unwirksam werden und zwar wesentlich mit auf Grund der Unlöslichkeit dieser Polymere in Wasser, wie man annahm. Diese Auffassung ist seitdem unter den Zahnärzten allgemein geworden, obgleich wir heutzutage wissen, daß diese Vorstellung jedenfalls, was die Löslichkeitsverhältnisse der Polymere (des Paraformaldehyds und Trioxymethylens) anbelangt, nicht zutrifft, da nach den neueren 1903 und 1904

1) Mitchell, Brit. med. Journal 1899, zitiert nach Therapeutischen Monatsheften 1899, S. 346.

2) Powell, Brit. med. Journal 1903, zitiert Ebenda 1903, S. 427.

3) Kobert, Intoxikationen 1906, Bd. 2, S. 89.

4) Bönnecken, Über Pulpaamputation. D. Z. i. V. 1910, Hft. 12.

veröffentlichten Untersuchungen von Auerbach und Barschan[1]) diese Polymere, allerdings im Gegensatz zu anderen polymeren Formen, wie z. B. dem Hexamethylen, der α-Akrose und dem eine ringförmige Verbindung darstellenden δ-Trioxymethylen, sehr leicht dissozieren und sowohl in die Luft als in Wasser die einfachen löslichen Formaldehydmoleküle reichlich wieder abspalten. Unter diesen Umständen ist aber zu erwarten, daß auch der bisher auf seine Verwertbarkeit nicht näher untersuchte Paraformaldehyd die gleichen Wirkungen wie die gewöhnlichen, konzentrierten, 30—35 %igen Formaldehydlösungen nur in mehr oder weniger protrahierter Form zu erzeugen imstande sein wird.

Um sich freilich ein richtiges Urteil darüber bilden zu können, inwieweit bei der protrahierten Entfaltung der Wirkung der nekrotisierende und mumifizierende Effekt noch hervortritt, wäre es nötig, über den Vorgang, welcher zu dieser Mumifizierung führt, genauere Kenntnis zu besitzen. Untersuchungen in dieser Richtung sind aber weder von Seiten der Zahnärzte, noch auch von anderer Seite, wie es scheint, bisher angestellt worden, so einladend hierzu auch die durch Bepinseln des Kaninchenohres mit Formaldehydlösungen zustandekommende, trockene Gangrän erscheinen mußte.

Nun bietet aber auch diese eigenartige, durch Formaldehyd künstlich erzeugbare trockene Gangrän äußerlich genau dasselbe Bild, welches man bei dem gangränösen Ergotismus auftreten sieht, wie er bei längerer Aufnahme von Mutterkorn durch die in ihm enthaltenen, aber noch immer ihrem Wesen nach noch nicht völlig sicher festgestellten, vielmehr neuerdings wieder diskutierten, pharmakologisch wirksamen Bestandteile erzeugt wird. Beim Ergotismus kommt allerdings das die trockene Gangrän bedingende Agens nach Einführung des Giftes in den Körper, indem es sich in diesem verteilt, vom Blut aus zur Wirkung, während die künstliche Formaldehydgangrän nach Aufpinselung der Lösung dadurch bedingt wird, daß das Gift von außen in die Gewebe eindringend, in die Blutbahn übergeht. Als Ursache der Mutterkorngangrän konnte nun seinerzeit von Recklinghausen an den von Kobert durch Vergiftung zum Absterben gebrachten Hahnenkämmen eine hyaline Thrombose nachweisen. Man hat aber zur Erklärung für die dabei zustandekommende, der Thrombose vorangehende erste Blutstase einen länger anhaltenden, allgemeinen Gefäßspasmus angenommen. Daß ein solcher länger anhaltender Gefäßkrampf wirklich bei der Mutterkornvergiftung zustande kommt, ist bisher indessen noch keineswegs als sicher nachgewiesen zu betrachten. Konnte doch in seiner als Preisarbeit erschienenen literarischen Studie seinerzeit Jolly[2]) zeigen, daß in der ganzen, damals vorliegenden Mutterkorn-Literatur sich keine Angabe findet, aus welcher zu entnehmen ist, daß von irgendeinem Forscher eine bei einem solchen Krampf doch unbedingt zu erwartende, länger anhaltende Blutdrucksteigerung experimentell bisher beobachtet worden wäre, so daß berechtigte Zweifel bestehen, ob das Entstehen der hyalinen Thrombose bei der Mutterkorngangrän wirklich als bloße Folge

1) Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt Bd. 27.

2) Ph. Jolly, Die Einwirkung des Mutterkorns auf die Zirkulation. Preisschrift Göttingen 1905.

eines anhaltenden Gefäßspasmus aufgefaßt werden kann, wie es von Recklinghausen tut, welcher Ansicht sich auch die Mehrzahl der Pathologen angeschlossen hat, während C. Jacobj[1]) schon bei seinen Untersuchungen »Über den wirksamen Bestandteil des Mutterkorns« die Vermutung aussprach, daß das N-freie Sphacelotoxin, durch Erzeugung von lokalen Veränderungen an den Gefäßwänden die Thrombose zustande bringt, mithin die eventuell daneben vorhandenen Suprarenin ähnlichen, die vorübergehende, allgemeine Gefäßverengerung und durch sie Blutdrucksteigerung bedingenden Bestandteile als solche nicht das wesentliche Gift darstellen.

Der Umstand, daß das Bild der trockenen Gangrän, wie es sich durch die Formaldehydeinwirkung erzeugen läßt, mit dem durch Mutterkorn erzeugten so außerordentliche Ähnlichkeit besitzt, mußte somit auch vom allgemeinen pathologischen, wie vom pharmakologischen Standpunkte aus das Interesse auf diese Erscheinung lenken und den Wunsch erwecken, den Vorgang, welcher hier so leicht erzeugbar zur trockenen Gangrän führte, näher kennen zu lernen, um zu sehen, ob etwa auch in diesem Falle es sich um die Entwicklung einer hyalinen Thrombose der Gefäße handle und ob etwa auch hier der Thrombose eine Gefäßverengerung, wie man sie beim Mutterkorn angenommen hat, vorangehe.

War es möglich, die Erscheinungen auch an der für derartige Untersuchungen am Gefäßsystem so außerordentlich brauchbaren Froschschwimmhaut durch Aufbringen von Formaldehyd zu erzeugen, so durfte man erwarten, hier einmal den Vorgang und die Veränderungen, welche zur Thrombenbildung führen, in ihrem ganzen Verlauf am Kreislauf intra vitam beobachten zu können.

Nachdem schon vor längerer Zeit angestellte Orientierungsversuche diese meine Erwartung bestätigt hatten, begann ich im Winter 1921 auf 1922 eingehendere Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen, über deren Ergebnisse im folgenden berichtet werden soll.

Experimentelle Untersuchung über die lokalen Wirkungen des Formaldehyds auf den Blutkreislauf in der lebenden Froschschwimmhaut.

Die Entstehung der bei Formaldehydeinwirkung auftretenden Thrombenbildung und ihre Ursachen.

A. Versuche mit wässerigen Formaldehydlösungen.

Bringt man die im Handel befindliche, höchstmöglich konzentrierte, wässerige Formaldehydlösung von 40% auf einen Teil der

1) C. Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39, S. 132—136. — Jolly, a. a. O., S. 56, 57, 90, 102.

Schwimmhaut eines Frosches, welche in der früher[1]) vom mir beschriebenen Weise unter dem Mikroskop ausgebreitet ist, so zeigt sich als erste Erscheinung bereits nach 30 Sekunden eine hochgradige Erweiterung der größeren und kleineren Arterien sowie der Kapillaren, welche bis 60% des normalen Querschnittes betragen kann und mit einer sehr bedeutenden Verstärkung der Blutströmung einhergeht, welch letztere zwar zunächst noch ein gleichmäßig normales Aussehen zeigt, aber schon nach 1 Minute eine körnige Beschaffenheit annimmt, langsamer wird und stellenweise, zumal in den peripheren Gefäßgebieten, zu stocken beginnt. Schon nach 3 Minuten aber tritt völliger Stillstand der Blutbewegung in dem gesamten unter der Einwirkung des Giftes stehenden Gebiet ein.

Diese zur Stase des Blutstromes führende Wirkung des 40%igen Formaldehyds ist dabei zunächst ganz scharf auf dasjenige Gebiet der Schwimmhaut lokalisiert, auf welches die Lösung unmittelbar einzuwirken Gelegenheit hat. Nur so weit, als sich der aufgeträufelte Tropfen der Lösung verbreitet hat, steht der Blutstrom still. In den daneben befindlichen Gebieten ist er zunächst noch in völlig normaler Weise vorhanden. Es handelt sich also um eine ganz scharf lokalisierte Beeinflussung durch die Giftwirkung.

Ging man nun bei weiteren Versuchen mit der Konzentration der Lösung herunter, so sah man bei einer etwa 30%igen Formaldehydlösung die erste Stasenbildung erst etwa nach 6 Minuten und den vollständigen Stillstand der Zirkulation in dem betroffenen Gebiet erst nach 18 Minuten auftreten.

Bei einer 16%igen Formaldehydlösung kam es nach 21 Minuten zu vereinzelten, aber erst nach 37 Minuten zu vollständiger Stase des betroffenen Gebietes. Nach Einwirkung einer 4%igen Lösung traten die ersten kleinen Stasen nach 28 Minuten auf, aber erst nach 55 Minuten war der Kreislauf des größten Teiles der betroffenen Schwimmhaut zum Stehen gekommen. Bei einer 1%igen Lösung endlich sah man zwar nach etwa 1 Stunde, zuerst an einzelnen kleinen Kapillaren, später in einigen zusammenhängenden Stromgebieten, die Zirkulation zum Stillstand kommen; eine völlige Stasenbildung aber im gesamten von der Lösung benetzten Gebiet der Schwimmhaut kam nicht mehr zustande.

Die Beziehung, welche zwischen den zur Anwendung gebrachten Konzentrationen und der Zeitdauer, nach welcher sie zur vollständigen Stase führten, besteht, läßt sich darstellen, indem man die

1) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 56.

fraglichen Werte in ein Koordinatensystem so einträgt, daß die Konzentration als Ordinate, die Zeit als Abszisse gilt; es zeigt sich dann, daß bei Einsetzen der betreffenden Werte in dieses Koordinatensystem die Linie, welche die sich dabei ergebenden Punkte verbindet, eine Gerade darstellt. Es bedeutet dies also, daß der zeitliche Eintritt der Stasenbildung sich direkt proportional der Verdünnung verzögert, d. h. verallgemeinert, daß die Stärke der spezifischen Wirkung der Lösung in ihrer zeitlichen Entwicklung direkt proportional ihrer Verdünnung abnimmt.

Ging man mit der Konzentration unter 1% noch weiter herab, so kam es von 0,25% an nur noch zu einer Erweiterung der Gefäße, ohne aber daß eine umfängliche Stase irgendwo zu bemerken war. Bei 0,05% trat zunächst sogar eine schwache Verengerung der Gefäße ein, die dann aber einer die Norm etwas überschreitenden Erweiterung für einige Zeit Platz machte. Wurde die Verdünnung noch weiter fortgesetzt, so war keinerlei Veränderung an den Gefäßen mehr festzustellen. Man darf also wohl die Konzentration von 0,05% als an der Grenze der Wirksamkeit überhaupt liegend betrachten.

Mit diesem meinem Ergebnis stehen auch die Beobachtungen von C. Gegner in gutem Einklang, welcher an sich selbst beim Gurgeln mit Formaldehydlösungen von 0,25—0,5% keine besonderen Empfindungen wahrnahm; bei solchen von 0,6% nur eine leichte Geschmacksempfindung hatte; bei 0,8% fing der Geschmack aber schon unangenehm zu werden an, und auch der Geruch wurde belästigend; bei 1,25% aber wurde neben dem lästigen Geschmack und Geruch auch ein Brennen empfunden. Pinselungen mit 2,5 bis 5%igen Lösungen verursachten aber bereits sehr heftiges Brennen und Kratzen.

Wenn bei den von Gegner zur Anwendung gebrachten, höheren Konzentrationen es an der lebenden Schleimhaut zu keinen schweren Wirkungen kam, so ist dies wohl einerseits darauf zurückzuführen, daß die Lösungen, durch die die Schleimhaut bedeckende, schleimige Flüssigkeitsschicht verdünnt und in ihrer Wirkung etwas herabgesetzt wurden und wohl auch nur kürzere Zeit einzuwirken Gelegenheit hatten, und daß bei der stärkeren Durchblutung der Schleimhaut die Konzentration in dem Blut der durchströmten Gefäße nicht so stark wie in unseren Versuchen ansteigen konnte, denn der zur Stase führende Effekt hängt ja natürlich nicht nur von der Konzentration der angewandten Lösung als solcher, sondern von der Konzentration ab, in welcher sie entsprechend der jeweiligen Stärke der Blutströmung im Blute selbst an der lokalen Eintrittsstelle auf Blut und Ge-

fäße zur Wirkung gelangt. Eine Ansammlung im Gesamtblut ist aber bei geringer Konzentration und Dauer selbst am Frosch von der Pfote aus ausgeschlossen, da, wie schon eingangs erwähnt, bekanntlich im Körper der Formaldehyd zu Ameisensäure oxydiert und an Alkali, beziehungsweise bei Fleischfressern an das Ammoniak des Stoffwechsels gebunden zur Ausscheidung gebracht wird, und somit eine weitere, allgemeinere spezifische Formaldehydwirkung bei lokaler Aufnahme solcher, verhältnismäßig kleiner Mengen ausgeschlossen ist. So erklärt es sich denn auch, daß Allgemeinwirkungen am übrigen Organismus, selbst bei längerer lokaler Einwirkung auf einzelne, enger begrenzte Gebiete, wie z. B. auf der Froschschwimmhaut, aber auch bei größeren Tieren, wie Kaninchen, nach Bepinseln des Ohres infolge eintretender Resorption nicht zustande kommen, vielmehr bei guterhaltener Blutströmung in der Umgebung des beeinflußten Gebietes die Formaldehydwirkung stets streng auf dieses lokalisiert bleibt. Dies dürfte aber wohl auch in der Zahnheilkunde bei der Pulpenbehandlung mit Formaldehyd, speziell auch mit Paraformaldehyd, nicht ohne praktisches Interesse sein, da es hierdurch so sehr wohl möglich erscheint, daß z. B. bei Verwendung des Paraformaldehyds in entsprechender Verdünnung (z. B. mit Bolus alba) als Dauereinlage in den Zahn die in die Höhle der Pulpa gebrachte Masse diese zwar durch die sich loslösenden Formaldehydmoleküle koaguliert[1]) und lange Zeit (ähnlich wie das ja gleichfalls flüchtige Thymol, welches für diesen Zweck gerne herangezogen wird) unter einer desinfizierenden Wirkung halten kann, ohne aber, daß dabei die durch die feinen Kanälchen langsam entweichenden Formaldehydmoleküle das die Zahnwurzel umgebende, gut durchblutete Gewebe zu schädigen brauchen. Es würde sich also hier darum handeln,

1) Anmerkung: Wenn Merz (Richard Merz, »Zur Frage der Verwendbarkeit des Formaldehyds und seiner Polymere in der konservierenden Zahnheilkunde«. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilkunde 1922, Hft. 15, S. 449 ff.) bei seinen Versuchen über die Verteilung der sich aus Paraformaldehyd im Wasser abspaltenden Formaldehydmoleküle im Einklang mit Barschan fand, daß bei Herstellung einer Suspension von 1 g Paraformaldehyd in 20 g Wasser die so entstehende wässerige Lösung bei 37° C schon nach 30 Minuten einen Formaldehydgehalt von etwa 2% besitzt, und eine solche Lösung bei Einbringen in die Pulpahöhle nach Amputation schon nach 1½ Stunden ihre Formaldehydmoleküle in solcher Menge austreten läßt, daß bei Anstellung der Morphiumreaktion eine Färbung auftritt, so darf jedenfalls bei Einbringen eines Paraformaldehydbreies in die Pulpahöhle nach einigen Stunden mit einer Formaldehydwirkung gerechnet werden, welche zu einer Aufhebung der Zirkulation und Abtötung des Pulpagewebes geführt und dasselbe somit auch koaguliert und desinfiziert hat.

die entsprechende Verdünnung mit Bolus alba oder dergleichen zu finden.

Als erste auffallende Wirkung des Formaldehyds konnten wir soeben die Erweiterung der größeren und kleineren Arterien, sowie der Kapillaren feststellen. Diese aber muß offenbar als der Ausdruck einer Lähmung der die Gefäßwand bildenden, zelligen Elemente und zwar sowohl der Endothelien in den Kapillaren als der den Tonus der Wand in den Arterien und Arteriolen mitbedingenden, glatten Muskulatur aufgefaßt werden. Bei dem Endothel scheint diese Lähmung, welche die Gefäßwand nachgiebiger und dehnbarer macht, und so zu der Vergrößerung des Gefäßlumens führt (passive Erweiterung), gleichzeitig mit einer Lockerung des Gefüges der Wand verbunden zu sein, die zu einem erleichterten Durchtritt der normal diffusibeln Serumbestandteile führt und so zur Ursache der Ödembildung wird, wie sie schon von Gegner, a. a. O., beschrieben wurde und auch wir sie bei unserem später zu besprechenden[1]) Versuche am Kaninchenohr sehr augenfällig, aber auch an der Froschschwimmhaut beobachten konnten. In letzterem Falle ließ sich die ödematöse Schwellung nämlich an den von Formaldehyd betroffenen Partien als eine die normale Schwimmhautfläche überragende Vorwölbung schon mit der Lupe, ja mit dem bloßen Auge wahrnehmen.

Es war nun von Interesse zu sehen, ob bei dieser Gefäßerschlaffung eine Beeinflussung der Gefäßmuskulatur vom Nervensystem aus noch möglich ist. Daraufhin angestellte Versuche zeigten, daß Reizung des Rückenmarkes bei einer Schwimmhaut, deren Gefäße vor Aufbringen des Formaldehyds sich auf den Reiz deutlich kontrahiert hatten, wenige Minuten, nachdem eine etwa 18%ige Formaldehydlösung eingewirkt und die Gefäße erweitert hatte, unwirksam wurde. Ein Beweis, daß nicht nur, wie bei den Kapillaren, das dort die Wand bildende Endothel, sondern in den Arteriolen und kleinen Arterien auch die in der Wand gelegenen glatten Muskeln gelähmt werden.

Mit einer solchen lähmenden Wirkung steht auch eine Beobachtung, die H. Meyer[2]) an der Vogeliris machen konnte, in Einklang. »Nach Einträufeln einer wässerigen Formaldehydlösung in das Auge verengt sich die Pupille etwas, jedoch nicht maximal, verliert ihre Reaktionsfähigkeit, wird nach einiger Zeit weit — wiederum nicht maximal — starr und bleibt so 1—2 Wochen und länger unverändert, ähnlich wie nach der Digitalinvergiftung.« Dabei sei daran erinnert, daß

1) Vgl. II. Teil dieser Arbeit.

2) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 117.

auch wir ja bei höherer Verdünnung der Lösung zunächst Verengerung (vgl. S. 61) der Gefäße, d. h. Kontraktion der Gefäßwand und erst bei steigender Wirkung Erweiterung, d. h. Erschlaffung und Lähmung der Gefäßwand beobachten konnten. Will man nun den Vorgang der Stasenbildung in seiner Entwicklung genauer verfolgen, so eignen sich hierzu die konzentrierten Lösungen weniger, da bei ihnen der Verlauf des Vorganges ein zu schneller ist. Am geeignetsten für diesen Zweck erwies sich die Anwendung einer 18—20%igen Lösung. Bringt man eine solche Lösung auf die Schwimmhaut, so tritt hier sogleich als erstes die Gefäßerweiterung auf, dann aber sieht man nach einigen Minuten hier und da die Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen verklebt durch die Strombahn schießen, worauf die Blutströmung etwas abnimmt und nun die gesamte Blutmasse ein mehr körniges Aussehen annimmt. Die Blutklümpchen werden dann schnell immer größer, und indem sie durch die Reibung an der Wand für den Strom ein sich steigerndes Hindernis darstellen, wird dieser immer langsamer. Man gewinnt dabei den Eindruck, daß die Reibung sowohl zwischen den Blutkörperchen untereinander, als auch zwischen ihnen und der Wand erhöht ist. Darauf kommt es, meist zuerst in den Netz-, dann in den Stromkapillaren, schließlich auch in den Arterien und Arteriolen zum Stillstand des Blutstromes.

Ist in einem Gefäß der Strom erst einmal zum Stehen gekommen, so sieht man nun, wie die sich stauenden Blutkörperchen hier immer dichter aufeinander rücken, so daß schließlich ihre Abgrenzung gegeneinander mehr und mehr verschwindet und sie zu einer gleichmäßigen Masse zu verschmelzen scheinen, ja, wie wir später[1]) sehen werden, nach einiger Zeit auch tatsächlich verschmelzen. Damit ist die erste Stasenbildung vollendet[2]).

Es drängt sich nun allerdings die Frage auf, wie dieses feste Aufeinanderrücken der Blutkörperchen möglich ist, denn es ist klar, daß an sich bei völligem peripherem Verschluß eines Gefäßes, bei welchem auch das Serum nicht zu entweichen die Möglichkeit hat, ein Aufeinanderrücken der in ihm suspendierten Körperchen ausgeschlossen sein müßte. Die Tatsache, daß die Blutkörperchen immer

1) Vgl. II. Teil dieser Arbeit.

2) Diese Vorgänge konnten im Medizinischen Verein in Tübingen in der Sitzung vom 27. Februar 1922 (vgl. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 490) mit dem neuen von C. Jacobj für den Unterricht ausgebildeten Verfahren der mikroskopischen Projektion der Blutzirkulation in der Froschschwimmhaut am lebenden Tier in allen Einzelheiten der gesamten Versammlung während des Vortrages demonstriert werden.

dichter zusammengepreßt werden, ist aber offenbar zurückzuführen auf die mit der eben bereits erwähnten Lähmung der Gefäßendothelien verbundenen Lockerung ihres Gefüges, welche es den flüssigen Serumbestandteilen möglich macht, aus dem Gefäßlumen seitlich in die Gewebe zu entweichen, wo es sich dann als Ödem ansammelt. An sich wäre freilich ja auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß das Serum zunächst noch zwischen den sich zusammendrängenden Blutkörperchen hindurch im Gefäßrohr selbst nach den Venen hin abfließen könnte. In diesem Falle wäre aber zu erwarten, daß in den zugehörigen Venen, sei es reines, sozusagen abfiltriertes Serum, oder doch ein an Blutkörperchen wesentlich ärmeres Blut fließen und sich nachweisen lassen würde. Trotzdem ich auf diesen Punkt mein Augenmerk besonders richtete, habe ich derartige Beobachtungen niemals machen können, vielmehr zeigten die hinter dem Stasengebiet liegenden Venen stets nur ein völliges Stehen jeder Blutströmung bei normaler Dichte der Blutsäule, was, wenn ein Durchtreten des Serums durch das Stasengebiet erfolgen würde, ausgeschlossen erscheint.

Daß es sich schon bei dieser ersten Stasenbildung nicht bloß um ein starkes Zusammendrängen der Blutkörperchen handelt, dafür spricht auch der Umstand, daß diese Stasen, wenn sie einmal etwas länger bestanden haben, sich auch nach mehreren Tagen nicht wieder lösen, selbst wenn nach erfolgter Stase die Schwimmhaut sogleich abgespült und die Zirkulation in der Umgebung des Stasenbezirkes wieder in vollen Gang kommt. Es hat dies seinen Grund offenbar in dem Umstande, daß, wie wir sahen, ja bereits vor dem Eintritt der wirklichen Stase, ein festes Sichverbinden der Blutkörperchen untereinander durch Zusammenkleben ihrer Massen erfolgt, welches in Form der eigenartigen Klümpchenbildungen sich nachweisen ließ. Dieses Zusammenkleben der Blutkörperchen zu Klumpen erinnert aber sehr an den Vorgang der Agglutination, wie man ihn bekanntlich ebenfalls an den roten Blutkörperchen unter der Einwirkung verschiedener Gifte (Rizin, Crotonin, Jequiritin, Ophiotoxin, sowie mancher Serumtoxine), die man früher als Toxalbumine betrachtete, auftreten sieht. Neuerdings erweisen sich diese Agglutinationsgifte aber immer häufiger als mit Eiweiß verunreinigte Saponinkörper, deren Saponinkomponente das die eigenartige Wirkung bedingende zu sein scheint, indem sie durch Löslichmachen der die Zellmembran und Gerüste bildenden Lipoide die Verklebung der Zellen ermöglicht, bei Steigerung dieser lösenden Wirkung aber zur Hämolyse führt und die betreffenden Substanzen als hämolytische Gifte erscheinen

läßt. Daß es sich bei dem Formaldehyd um eine solche der Saponinwirkung ähnliche Beeinflussung der Blut- und Gefäßendothelien nicht handeln wird, ist klar, hier dürften es vielmehr wohl die Eiweißkörper sein, welche durch die Formaldehydmoleküle untereinander zusammengeheftet werden und so den agglutinationsähnlichen Vorgang bedingen. Bei der Mutterkornwirkung dahingegen könnte man doch vielleicht daran denken, daß diese auf eine solche N-freie, saponinartige Komponente zurückzuführen wäre, und daß diese eben das N-freie Sphacelotoxin sei, dessen Wirksamkeit ja von Dale und Bargen in Abrede gestellt und nur als Folge einer Verunreinigung mit den von ihnen gefundenen, Blutdrucksteigerung wie Suprarenin bedingenden, zum Teil erst bei bakterieller Zersetzung entstehenden Alkaloiden betrachtet wird.

B. Versuche mit Paraformaldehyd in Substanz und als Brei.

Nachdem der Vorgang der ersten Stasenbildung unter Anwendung von wässerigen Formaldehydlösungen verschiedener Konzentrationen, wie er im Vorhergehenden geschildert wurde, in seinen wesentlichen Punkten festgestellt war, mußte es nun auch im Hinblick auf die eingangs erwähnte Frage der eventuellen praktischen, therapeutischen Verwertbarkeit des Formaldehyds in der Zahnheilkunde von Interesse sein, zu untersuchen, wie sich die Vorgänge gestalten, wenn man den Formaldehyd in Form des polymeren Paraformaldehyds in Substanz, sei es trocken oder angefeuchtet, auf die Schwimmhaut einwirken läßt. Bei Applikation in dieser Form können sich die Formaldehydmoleküle erst allmählich aus den polymeren Komplexen loslösen und werden so langsam in immer wachsender Menge auf das einzelne, eventuell sehr eng begrenzte Gefäßgebiet in ihrer Wirkung sich geltend zu machen vermögen, so daß in dicht nebeneinander liegenden Gefäßdistrikten Konzentrationen verschiedener Stärke gleichzeitig zur Wirkung gelangen und sich so Gelegenheit bietet, die verschiedenen Stadien der Wirkung nebeneinander mit den durch sie in der Zirkulation bedingten, verschiedenen Effekten zur Beobachtung zu bringen.

In der Tat gelang es denn auch unter Anwendung des Paraformaldehyds, in besonders schöner und deutlicher Weise zu sehen, wie die Bildung der verschiedenen Arten von Thromben (rote, weiße und gemischte) zustande kommt.

Als zunächst bloß einige trockene Paraformaldehydkörnchen auf die Schwimmhaut gebracht wurden, traten, wie es kaum anders zu

erwarten war, die ersten Stadien der Wirkung erst nach längerer Zeit ein und entwickelten sich langsam, denn es fehlte hier den sich aus dem Paraformaldehyd abspaltenden Formaldehydmolekülen an der zu ihrer Lösung und so zu ihrem schnellen Vordringen durch die Epidermis zu den Gefäßen nötigen Flüssigkeit, so daß die zur Wirkung erforderliche Anreicherung der Moleküle in den tieferen Geweben nur langsam fortschreiten konnte. Immerhin trat auch bei dieser Applikationsform die arterielle Gefäßerweiterung als erste Erscheinung, und zwar bereits nach 7 Minuten deutlich hervor; daneben ließ sich aber nun in dem langsamer strömenden Venenblut stellenweise auch eine deutliche Leukocytose beobachten, bei welcher die Leukocyten an der Wand der Gefäße eine Art Randschicht bildend, dahinglitten.

Wenn Schimmelbusch und Eberth[1, 2]) in ihrer bekannten Arbeit über die Thrombose angeben, daß bereits im normalen Blutstrom eine solche Leukocytenrandschicht zu sehen sei, so dürfte das doch vielleicht darauf hinweisen, daß es sich an den von ihnen beobachteten Gefäßen des freigelegten und in physiologischer Kochsalzlösung befindlichen Mesenterium von Warmblütern nicht mehr um ganz normale Verhältnisse gehandelt hat, vielmehr hier schon Reize zur Wirkung gelangt waren, welche im Sinne der Einleitung eines entzündlichen Vorganges sich auf die Verteilung der korpuskulären Elemente des Blutes im Blutstrome geltend machten. An unserer, solche Wirkungen ausschließenden Froschschwimmhaut, in welcher der Blutstrom wirklich unter ganz normalen Bedingungen sich beobachten läßt, konnte ich unter normalen Verhältnissen nie eine derartige Leukocytenrandschicht beobachten.

Erst nach Verlauf einiger Stunden kam es schließlich auch nach Applikation kleiner, trockener Paraformaldehydkörnchen auf die trockene Schwimmhaut zu Stasen an den unter und unmittelbar neben den Körnchen liegenden, kleinen Gefäßen.

Stellte man aber aus fein verriebenem Paraformaldehydpulver mit destilliertem Wasser einen dicken Brei her und brachte von diesem ein stecknadelkopfgroßes Klümpchen am besten auf eine Stelle des vorderen Drittels der Schwimmhaut, so sah man nun hier bereits nach wenigen (etwa 4) Minuten eine Erweiterung der Arterien sich einstellen, und nach 20 Minuten trat in der Umgebung der Breimasse eine deutliche Leukocytose auf, wobei sich wiederum die Leukocyten im Randstrome der Gefäße zu einer Wandschicht ansammelten. Diese

1) Virchows Archiv Bd. 108, S. 361, für Kaltblüter.

2) Ebenda Bd. 103, S. 61—65, für Warmblüter.

Leukocytose wurde dann immer hochgradiger und zeigte sich bald auch in den von den Paraformaldehydklümpchen etwas weiter entfernten Gefäßgebieten; je weiter entfernt vom Brei, um so mehr an Stärke abnehmend. Sie tritt vor allem in den Venen und Kapillaren deutlich hervor und läßt sich in den größeren, zuführenden Arterien wegen der hier bestehenden Stromdichte der Erythrocyten und der Geschwindigkeit des Stromes nicht so deutlich erkennen. Schon in den Endarteriolen, wo diese in die Kapillaren übergehen, gelingt es aber, die Leukocytose festzustellen. Ja bei solch ganz langsam sich entwickelnder Wirkung des Formaldehyds macht es den Eindruck, als ob die Leukocyten, chemotaktisch angelockt, in das vom Formaldehyd gefährdete Gebiet einwanderten. Freilich könnte diese Erscheinung auch darauf beruhen, daß eben in diesen Gebieten der Arteriolen und Kapillaren der Formaldehyd, durch die Gefäßwand eindringend, dieselbe an ihrer Innenfläche rauh und für Leukocyten haftend, klebrig macht, so daß diese sich im Randstrome ansammeln, während im starken, schnellen Blutstrom der größeren Arterien, selbst wenn Formaldehyd eindringt, dieser zu schnell verdünnt wird, um eine Veränderung der Wand zu bedingen. Es kann diese Leukocytose so hochgradig werden, daß sich infolge derselben manche kleine Kapillaren mit den aus dem Randstrom in sie eintretenden Leukocyten allein füllen und dann in den Venenwurzeln und den das Blut aus diesen Kapillargebieten aufnehmenden, größeren Venen an den Innenwänden sich eine förmliche Leukocytenmauer bildet.

In solchen bloß mit Leukocyten angefüllten Kapillargebieten sieht man nun, wenn es hier zur Stase kommt, durch Zusammenpressung der weißen Blutkörperchen ganz ebenso, wie wir dies bei den roten Blutkörperchen früher schilderten, weiße Leukocytenthromben entstehen.

Gerade bei Anwendung des Paraformaldehydbreies läßt sich das Zustandekommen dieser weißen Thromben besonders gut und deutlich verfolgen. Hier kann man aber auch sehen, wie bei der arteriellen Gefäßerweiterung und Verlangsamung des Blutstromes die Leukocyten sich sogleich immer mehr in den Randstrom begeben, so daß da, wo von den kleinen Arteriolen und von den Stromkapillaren die mehr rechtwinklig abzweigenden Netzkapillaren abgehen, vornehmlich solche in Randstellung befindlichen, an der Wand hingleitenden Leukocyten in die Öffnung dieser Netzkapillaren hineingedrängt werden, wo sie sich dann stauend anhäufen. Da in den Netzkapillaren aber die Strömung bei weitem geringer ist als in den Arteriolen, Stromkapil-

laren und Venenanfängen, so bietet sich auch hier zuerst die günstigste Gelegenheit zu Gefäßverstopfungen. So führt hier der Einfluß des sie zusammenpressenden Druckes a tergo leichter zur Thrombenbildung, während in den Gefäßen mit stärkerer Strömung man zunächst nicht selten sieht, wie ein schon in Bildung begriffener Thrombus durch eine erneute Verstärkung der Strömung wieder auseinandergerissen und fortgeschwemmt wird. Gerade durch diese Leukocytenstasen traten die Netzkapillaren häufig in unseren Versuchen als solche und im Gegensatz zu den Stromkapillaren sehr schön und deutlich in Erscheinung[1]).

Wirkt nun auf ein solches Netzkapillarengebiet der Druck des arteriellen Stromes gar noch, wie es nicht selten der Fall ist, von zwei entgegengesetzten Seiten her gleichzeitig ein, so erfolgt hier natürlich die Kompression der Leukocyten noch schneller und energischer, was die Bildung dauernder Thromben noch begünstigt.

Auch bei Einwirkung des Paraformaldehydbreies treten in dessen unmittelbarer Umgebung bereits nach etwa 20 Minuten die ersten Erythrocytenstasen auf, die dann allmählich sich zusammenschließend immer größere Bezirke ergreifen, bis schließlich das ganze Gefäßgebiet unter und um die Breimasse Stasenbildung zeigt. Dabei sieht man aber, wie größere, arterielle Gefäße mit sehr starkem Blutstrom, selbst wenn sie unter der Breimasse unmittelbar durchstreichen, unter Umständen ganz von der hämostatischen Wirkung verschont bleiben können, offenbar weil in ihnen der starke Strom die Konzentration der in die Gefäße eindringenden Formaldehydmoleküle so sehr herabsetzt, daß sie ihren nachteiligen Einfluß weder auf die innere Gefäßwand noch vor allem auf die im Blutstrom enthaltenen Zellelemente mit genügender Schnelligkeit zu entwickeln vermögen, um ein Verkleben derselben untereinander und mit der Gefäßwand, d. h. eine Stasen- und schließlich Thrombenbildung an dieser Stelle herbeizuführen.

Neben reinen Leukocyten- und Erythrocytenthromben konnte man nun aber bei diesen Versuchen auch die Entstehung gemischter Thromben sehr schön verfolgen. Die Grundlage ihres Entstehens bildet offenbar zeitweiliger Wechsel in der Stärke der Blutströmung des betreffenden Gefäßgebietes, d. h. der zuführenden und abführenden größeren Gefäße. Unter dem Einfluß der wechselnden Stromstärke werden die zuführenden, arteriellen Gefäße bald von einem Strom durchsetzt, in welchem weiße und rote Blutkörperchen in normalem

---

1) Über Strom- und Netzkapillaren vgl. Dieses Archiv Bd. 86, S. 73.

Verhältnis gleichmäßig gemischt sich bewegen, so daß, wenn von diesem Strom ein Teil in einen seitlich abzweigenden kleinen Ast, in dem sich die erste Stase gebildet hat, eingepreßt wird, zunächst dieses Material die Grundlage für einen roten Thrombus bilden wird. Läßt nun die lokale Stromstärke aus irgendeinem Grunde nach, und kommt es damit im zuführenden Blutgefäß zum Auftreten des oben geschilderten Leukocytenwandstromes, so werden nun diese im Randstrom sich bewegenden Leukocyten in die seitlich abzweigenden Gefäße eingepreßt, und wenn dieser Vorgang eine kleine Zeit anhält, so wird sich in den betreffenden, abzweigenden Gefäßen dem roten ein weißer Leukocytenpropf vorlagern, der nun bei etwaiger neuer Verstärkung des Hauptstromes und Verschwinden der Leukocyten in der Wandströmung wieder von neu eingepreßten roten Blutkörperchen weitergeschoben und komprimiert zu einem geschichteten Aufbau des diese Gefäße füllenden Thrombus Anlaß gibt.

Ganz ähnliche Vorgänge spielen sich auch im Venengebiet ab, wo sie dann zur Bildung der sogenannten weißen Thrombenköpfe führen können, welche schon von anderen, so besonders von Ferge[1]) als besondere Art der Thrombenbildung beschrieben worden sind.

Das Entstehen solcher Thrombenköpfe konnte gleichfalls bei unseren Versuchen unmittelbar verfolgt und auf seine sehr einfachen Entstehungsursachen zurückgeführt werden. Man sah nämlich zunächst, wie mit der Verlangsamung des Blutstromes in einer größeren Vene entlang ihrer Wand die Leukocyten ein dichtes Spalier bildeten, um dann in seitlich einmündende, kleine Venen, in denen infolge bereits zentralwärts eingetretener Stase keine Blutströmung mehr vorhanden war, unter dem Druck der in der Hauptvene sich bewegenden Blutsäule hineingedrängt, dort unter rückläufiger Zusammenpressung der roten Blutsäule zusammengedrückt zu werden, so daß sie sich nun nach Art von Köpfen an diesen Einmündungsstellen den hinter ihnen in den kleinen Venen gebildeten roten Stasen, die Ausgänge vollständig verschließend, aufsetzten.

Zur Entstehung dieser Thrombenkopfbildung ist allerdings eine gewisse Blutfüllung des Gefäßsystems erforderlich. Hat man ein Tier vor dem Versuch durch Blutentziehung anämisch gemacht, so sieht man keine solchen Leukocytenköpfe entstehen, da nun die in Randstellung befindlichen Leukocyten entweder über die Öffnungen der einmündenden Venen an der Gefäßwand vorübergleiten, weil der

1) Vgl. L. Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1919, Bd. 1, S. 508.

infolge der Anämie dünne, axiale Strom der Erythrocyten nicht mehr die Kraft besitzt, sie mit Gewalt in die Seitengefäße hineinzudrängen und dort zu einem Propf zusammenzupressen; oder es bleiben auch die in den Randstrom geratenen Leukocyten an der Wand haften, von welcher der schwache Strom sie nicht mehr los- und mitzureißen vermag. Herrscht also in den Venen nicht ein axialer Strom von einem gewissen Druck, so kann es begreiflicherweise, auch wenn in den seitlich einmündenden, kleinen Venen sich bereits rote Thromben gebildet haben sollten, zur Bildung der sogenannten Leukocytenköpfe nicht kommen.

Überhaupt hat die Stärke des Blutstromes in den zuführenden Gefäßen sowohl auf das zeitliche Eintreten als auf den Verlauf der anfänglichen Stasen- und späteren Thrombenbildungen einen großen Einfluß. Ist der Blutstrom, welcher das von der Formaldehydwirkung betroffene Gebiet versorgt, ein sehr lebhafter und kräftiger, und man kann dies künstlich lokal an einer Pfote sehr gut dadurch erreichen, daß man die Schwimmhaut auf einer erwärmten Unterlage ausgebreitet beobachtet, wobei sich die gesamten zuführenden Arterien, so weit sie von der Wärme betroffen werden, lokal erweitern, so daß der Strom sehr erheblich verstärkt und beschleunigt wird, so kommt es unter diesen Umständen bei weitem nicht so leicht zu Stasen- und Thrombenbildung, als wir es früher beschrieben haben, da nun, wie schon erwähnt, die im Blut zur Wirkung gelangende Konzentration der Formaldehydmoleküle sowohl durch Verdünnung als durch Oxydation herabgesetzt wird, aber auch von der starken Strömung die in Bildung begriffenen, nicht so schnell fest agglutinierenden Thromben immer wieder nach kurzer Stase auseinandergerissen und fortgeschwemmt werden.

Umgekehrt läßt sich aber auch zeigen, daß wenn man, nachdem durch schwache Formaldehydwirkung eine Erweiterung der Gefäße zustande gekommen ist, mittels elektrischer Reizung des Rückenmarkes die zuführenden Arterien des Beines zur Kontraktion und damit die Blutströmung in den erschlafften Gefäßen zu starker Verlangsamung bringt, daß dann auch noch stärker verdünnte Formaldehydlösungen, die an sich, ihrer Konzentration nach, erst nach entsprechend längerer Zeit zur Stase führen würden, jetzt unter dem Einfluß des herabgesetzten Blutstromes schon nach erheblich kürzerer Zeit Stasen zu bedingen vermögen.

Bei diesen unseren Versuchen mit Paraformaldehyd fiel nun aber noch eine, zwar nicht den Zirkulationsapparat betreffende, aber dennoch recht bemerkenswerte Erscheinung auf, nämlich in dem Ver-

halten der Pigmentzellen. Es zeigte sich, daß diese Zellen im Verlauf der Formaldehydwirkung, wenn sie vorher als dunkle Punkte in kontrahiertem Zustande und lockerer Verteilung über der Oberfläche zerstreut erschienen waren, sich nun mit weit verästelten, dunkeln Ausläufern nach allen Seiten hin, die ganze Oberfläche der Haut einnehmend, auszubreiten schienen. Man konnte dabei sehr schön sehen, wie diese Pigmentausbreitung einige Zeit nach Aufbringen des Paraformaldehydbreies zunächst in dessen nächster Umgebung beginnt, um sich dann allmählich immer weiter über die Schwimmhaut auszudehnen und zwar so, daß mit der Entfernung die Stärke der Verästelung der Ausläufer der Pigmentzellen abnimmt. Es handelt sich hier aber offenbar um eine unmittelbare Beeinflussung der Pigmentzellen als solcher, die nach allem, was sonst über die Bewegungserscheinungen dieser Zellen[1]) bekannt ist, wohl als ein Zeichen beginnender Lähmung derselben aufgefaßt werden muß.

Wenn nun schon die an sich doch wohl verhältnismäßig recht widerstandsfähigen Pigmentzellen der Haut durch den Formaldehyd so bald gelähmt werden, so liegt es nahe, anzunehmen, daß die doch vermutlich erheblich empfindlicheren, die Innenwand der Gefäße bildenden Endothelzellen noch weit leichter geschädigt und gelähmt werden. Solche Lähmung wird aber zur Erschlaffung der Gefäß-, zumal der Kapillarwände und zu erhöhter Durchlässigkeit derselben, damit aber auch zum Austritt von Serum aus den kleinen Gefäßen in das umgebende Gewebe Veranlassung geben und so auch, wie bereits erwähnt, einerseits die Stasenbildung begünstigen, andererseits zur Ödembildung und zu immer festerer Kompression der agglutinierenden Blutkörperchen, d. h. zur Bildung fester Thromben führen, wie wir dies in unseren Versuchen gesehen haben.

Zusammenfassung.

So haben uns denn unsere Beobachtungen an dem unter dem Einfluß von Formaldehyd zum Stillstand gebrachten Kreislauf der Froschschwimmhaut die Entwicklung der ersten Stadien der Formaldehydthrombose und die Ursachen ihres Zustandekommens unter Verfolgung der dabei auftretenden pathologischen Vorgänge intra vitam kennen gelehrt.

Die Vorgänge der Stasen- und Thrombenbildung bilden aber auch offenbar die Grundlage, auf welcher sich die am Kaninchenohr beschriebene Formaldehydgangrän ausbildet. Als primäre Ursache

1) Über Pigmentzellen, Gaupp, Anatomie des Frosches 1904, III. Abtlg., S. 514—546.

der gesamten Zirkulationsstörung wird man aber eine Schädigung der innersten Gefäßwand, zumal der Endothelien der Kapillaren und eine solche der korpuskulären Elemente des Blutes, vornehmlich der roten Blutkörperchen durch den Formaldehyd zu betrachten haben. Diese Schädigung der Gefäße führt zunächst zu Erweiterung derselben, dann zu größerer Durchlässigkeit ihrer Wand, zu Serumaustritt in die Gewebe, d. h. zu Ödem. Die Schädigung der Blutkörperchen zeigt sich in steigender Neigung zur Agglutination der Blutzellen untereinander und leichterem Haften an der Gefäßwand. Durch die Agglutination kommt es zunächst zur Bildung von Blutklümpchen, die Veranlassung zur Verstopfung des Gefäßlumens, d. h. zur ersten Stase geben, welche dann unter Kompression der Blutkörperchen in den Gefäßen zur Bildung wirklich in sich verschmelzender Thromben und damit zu dauerndem Aufhören der Zirkulation durch die dauernd fest verschlossenen Gefäße führt.

Fragt man sich aber zum Schluß, worauf denn wohl diese eigenartige Wirkung des Formaldehyds auf die Blutkörperchen, die Endothelzellen und überhaupt auf das lebende Protoplasma, ja auf die verschiedenen Albumin- und Kollagensubstanzen, welche an letzteren zu der so eigenartigen, transparenten, homogenen Koagulation führt, beruhen mag, so liegt es nahe, an die neuerdings von chemischer Seite[1]) vertretene Ansicht anzuknüpfen, daß der Formaldehyd in seinen wässerigen Lösungen nicht als $H \cdot C \cdot OH$, sondern unter Aufnahme von 1 Molekül Wasser als $OH \cdot \overset{H}{\underset{H}{C}} \cdot OH$- oder als $H \cdot \overset{H}{\underset{OH}{C}} \cdot OH$-Molekül vorkommend zu denken ist.

Bei solchem Aufbau der in Wasser gelösten Formaldehydhydratmoleküle würde allerdings dessen außerordentliche chemische Reaktions- und Bindungsfähigkeit verständlich, die nicht nur die leichte Verkoppelung der Formaldehydmoleküle untereinander, ihre Polymerisierbarkeit unter Wasseraustritt erklären würde, sondern auch wohl die Vorstellung zuließe, daß diese Moleküle mit ihren beiden, an ein Kohlenstoffatom angelagerten OH- und H-Gruppen besonders geeignet sein können, die großen, in ihren Seitenketten mit substituierbaren H- und OH-Gruppen reichlich versehenen Eiweiß- und Kollagenmoleküle unter Wiederaustritt von Wasser wie durch Klammern miteinander zu verbinden, aber unter einer so lockeren Verkoppelung, daß die Kolloidmoleküle bei dieser Fixierung untereinander ihren

1) Auerbach und Barschan, Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt Bd. 27.

ursprünglichen, im Solzustand vorhandenen Abstand und damit ihr Absorptionsvermögen für Wasser und Farbstoffe nicht verändern können, sondern beibehalten, so daß infolgedessen die entstehende Masse auch nicht jenen körnigen Charakter annimmt, wie dies der Fall ist bei Koagulation, d. h. der Ausfällung durch Metall- oder Säurewasserstoffionen, welche ihrerseits die Kolloidmoleküle in ihrer elektrischen Ladung herabsetzen und dadurch unter stärkerer Kondensation und dichterem Zusammenziehen und festerem sich Zusammenschließen der Moleküle dieselben zu einer dichteren, festeren, weniger adsorptionsfähigen und deshalb opak aussehenden Masse verdichten. Es ließe sich damit ja dann auch der auffallende Unterschied zwischen der homogenen, transparenten, durch Formaldehyd bewirkten Eiweißkoagulation, im Gegensatz zu der mehr körnigen Sublimat-Eiweißfällung begreifen, auf die, wie wir schon eingangs erwähnten, bereits Reimar als eine besonders charakteristische hingewiesen hat.

Auch wird man den eigenartigen, zum Teil hyalinen Charakter der durch Formaldehydwirkung entstehenden Thromben, der im zweiten Teil noch näher besprochen werden wird, auf diese chemischen Verhältnisse des Formaldehydmoleküls und die sich aus ihm ergebende Art der reaktiven Einwirkung auf die Protoplasmakolloide vielleicht mit zurückzuführen haben.

Aus den obigen Versuchen geht aber auch hervor, daß bei der Formaldehydthrombose eine **Gefäßerweiterung** der Bildung der Thromben vorangeht und nicht eine Verengerung der Gefäße, daß in den erweiterten Arteriolen und Kapillaren die Stase und Thrombose aber durch Veränderungen an den Blutkörperchen und der Gefäßwand, welche im Sinne einer Neigung zur Agglutination sich geltend macht, zustande kommt. Hieraus ergibt sich aber die Möglichkeit einer Thrombose auch ohne daß ein Gefäßkrampf vorauszugehen braucht. Es läßt sich demnach jetzt auch die Frage aufwerfen, ob nicht auch der Entstehung der zur Mutterkorngangrän führenden hyalinen Thrombose ein ähnlicher Vorgang zugrunde liegen kann, so daß auch hier für das Zustandekommen der Thromben eine längere Gefäßkontraktion und ein eine solche bedingendes Gift nicht erforderlich ist. Auch hierüber wurden weitere Untersuchungen angestellt, über welche im zweiten Teile dieser Arbeit demnächst berichtet werden wird.

V.

Aus der Medizinischen Klinik Marburg a. L.

Der Einfluß von Pilokarpin, Atropin und Adrenalin auf die unmerkliche Hautwasserabgabe.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Otto Moog**,

Oberarzt

(nach gemeinsamen Untersuchungen mit H. Kutsch, ehem. Med.-Prakt.).

(Eingegangen am 10. XII. 1922.)

Loewy und Wechselmann[1]) und Loewy[2]) haben auf Grund ihrer Untersuchungen, ausgehend von experimentellen Erfahrungen, die sie bei schweißdrüsenlosen Menschen machen konnten, für die unmerkliche Hautwasserabgabe einen rein physikalischen Verdunstungsvorgang durch die Oberhaut postulieren zu müssen geglaubt. Nach ihrer Ansicht spielt das Verhalten der Haut selbst, das hauptsächlich bestimmt wird durch die jeweilige Durchblutungsgröße, die dominierende Rolle bei der Perspiratio insensibilis, während die Schweißdrüsen für diesen Prozeß nicht in Frage kommen sollen. Daß der Zustand des Hautorganes von eminenter, ja entscheidender Bedeutung für die Hautwasserabgabe ist, wurde schon an anderer Stelle[3]) besonders betont, aber es wurde auch gleichzeitig darauf hingewiesen, daß daraus kein zwingender Grund abgeleitet werden kann, der die Annahme eines rein physikalischen Verdunstungsvorganges rechtfertigt.

---

1) Loewy und Wechselmann, Zur Physiologie und Pathologie des Wasserwechsels und der Wärmeregulation seitens des Hautorganes. Virchows Arch. 1911, Bd. 206.

2) Loewy, Untersuchungen über die physikalische Hautwasserabgabe. Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 67.

3) Moog, Der Einfluß der Temperatur auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 31, S. 318.

Bei ihrer Beweisführung stützen sich die erwähnten Autoren neben einer Reihe anderer Untersuchungsbefunde auf die Ergebnisse, die sie mit Pilokarpin und Atropin an schweißdrüsenlosen und gesunden Personen erzielen konnten. So haben sie die Wirkung von Pilokarpin und Atropin auf die unmerkliche Hautwasserabgabe im wesentlichen als eine Folge von Hautgefäßalterationen zu erklären versucht. »Beide Mittel« — so folgern die Verfasser — »wirken aber nicht nur auf die Tätigkeit der Drüsen, sondern auch auf die Hautgefäße, und es erscheint daher a priori nicht berechtigt, wie es bisher stets geschehen ist, etwaige Änderungen der Hautwasserabgabe ohne weiteres nur auf Änderungen in der Funktion der Schweißdrüsen zu beziehen« (a. a. O., S. 107).

Diese Auffassung, die durchaus nicht als die allgemein gültige bezeichnet werden kann, schien uns für die ganze Frage über das Wesen der unmerklichen Hautwasserabgabe von solcher Bedeutung, daß wir eine experimentelle Nachprüfung für wünschenswert hielten.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden mit dem großen Schwenkenbecherschen Kasten ausgeführt, der schon mehrfach[1]) eingehend beschrieben ist. Durch Hygrometermethode wird mit Hilfe dieses Apparates die Wasserabgabe der Gesamtoberfläche des Körpers unter Ausschluß des Kopfes bestimmt.

Während der Versuchsperiode hielten die zu untersuchenden Personen eine möglichst gleichmäßige Lebensweise und Bettruhe inne. Im Kasten bestand die Bekleidung nur aus einem Hemd. Der eigentliche Versuch dauerte $^5/_4$ Stunden, nachdem eine Vorventilation von 15—20 Minuten voraufgegangen war.

Die Experimente wurden bei einer durchschnittlichen Kastentemperatur, die zwischen 23 und 25,5° C lag, vorgenommen. Wir wählten diese Wärmegrade, weil sich die Versuchspersonen unter diesen Bedingungen am wohlsten fühlten. Denn es lag uns daran, jedes Unlustgefühl von den Patienten fernzuhalten, da die Hautwasserabgabe, wie bekannt, durch die Psyche weitgehend beeinflußt werden kann.

Pilokarpin.

An drei Kranken, die praktisch als gesund zu bezeichnen waren, haben wir nun unter Einhaltung von annähernd der gleichen Tempe-

1) Schwenkenbecher, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 56. — Moog, Ebenda Bd. 138, S. 183. — Moog und Nauck, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, S. 387.

ratur und der gleichen relativen Luftfeuchtigkeit, die Wirkung von subkutanen Injektionen von Pilokarpin studiert, nachdem zur Kontrolle eine Reihe von Normalversuchen voraufgegangen war. Es wurde dabei eine langsam ansteigende Dosierung gewählt, um nach Möglichkeit eine direkt sichtbare Schweißsekretion zu vermeiden, da es uns darauf ankam, nur das Verhalten der unmerklichen Hautwasserabgabe zu beobachten. Zur Feststellung, ob sichtbarer Schweiß eintrat oder nicht, stand allerdings nur der Kopf der Versuchsperson zur Verfügung, da der übrige Körper sich innerhalb des Kastens befand. Das dürfte aber im allgemeinen genügen, weil der Schweißausbruch nach Pilokarpin durchweg zuerst im Gesicht und auf der Brust zum Vorschein kommt. Auch wurden, um den Eintritt tropfbaren Schweißes zu konstatieren, die subjektiven Angaben des Patienten mit verwertet.

In Tabelle 1 und 2 sind zwei Beispiele als Beleg für unsere erzielten Resultate wiedergegeben. Neben den eigentlich maßgebenden Einzelwerten für die Wasserabgabe sind noch die Durchschnittszahlen berechnet, vor allem deshalb, um auf diese Weise festzustellen, ob bei ungefähr der gleichen durchschnittlichen relativen Feuchtigkeit und der gleichen Durchschnittstemperatur gearbeitet wurde. Die durchschnittliche Temperatur während des Pilokarpinversuches liegt in Tabelle 1 um 0,7° C höher als in den zugehörigen Normalversuchen. Man wird diese Differenz berücksichtigen müssen, ohne ihr aber eine ausschlaggebende Rolle für den Ausfall der Experimente beimessen zu können. Unter der Rubrik »Bemerkungen« ist der Grad und die Art der Wirkung des Medikamentes verzeichnet. Bei den von uns verwandten Dosen fanden wir ziemlich häufig als ersten und einzigen Einfluß des Pilokarpins Speichelfluß, eine Beobachtung, die auch von anderer Seite gar nicht selten gemacht worden ist[1]).

Die beiden Tabellen zeigen nun, daß das Pilokarpin in Dosen von 0,0025—0,01 je nach der Empfindlichkeit des Individuums imstande ist, die Hautwasserabgabe zu vermehren, ohne daß es dabei zu sichtbarem Schweiße zu kommen braucht. Sämtliche drei Versuchsreihen verliefen im gleichen Sinne.

Es erhebt sich nun die Frage, auf welche Weise das Pilokarpin zur Vermehrung der insensiblen Wasserabgabe führt. Nach unserem bisherigen Wissen wirkt dieses Medikament auf die parasympathischen Endapparate und durch diese auf die Sekretion der Schweiß-

1) Meyer-Gottlieb, Experiment. Pharmakol. 1918, S. 359.

Tabelle 1.

Ludwig D., 17 Jahre alt, 40,4 kg Körpergewicht. Chronische Bronchitis.

Datum	Kastentemperatur in ° C	Relative Luftfeuchtigkeit in %	Hautwasser pro Stunde in g	Medikament	Bemerkungen
27. VI. 1922	24,7	77	32	Kein Medikament	—
28. VI. 1922	24,9	79	32	» »	—
29. VI. 1922	24,7	77	34	» »	—
30. VI. 1922	24,4	74	28	» »	—
1. VII. 1922	24,5	73	27	» »	—
Durchschnittswerte . . .	24,6	76	30,6		
4. VII. 1922	24,9	80	27	0,0025 Pilokarpin subkutan unmittelbar vor dem Versuch	Sehr geringer Speichelfluß.
6. VII. 1922	26,3	78	31	0,004	Kein Speichelfluß, kein Schweiß.
7. VII. 1922	25,7	64	26	0,005	Kein Speichelfluß, kein Schweiß.
8. VII. 1922	25,1	72	54	0,0075	Deutlich. Speichelfluß, kein Schweiß.
10. VII. 1922	24,9	69	53	0,0075	Mund- und Nasensekretion erhöht. Kein Schweiß.
11. VII. 1922	24,7	75	65	0,0075	Mund- und Nasensekretion erhöht, 25 Minuten lang geringer Schweiß.
Durchschnittswerte . . .	25,3	73	42,7		

drüsen ein. Man könnte also geneigt sein, das Anwachsen des unmerklichen Hautwassers ohne weiteres auf eine Steigerung der Tätigkeit der Schweißdrüsen, also auf eine insensible Schweißsekretion zurückzuführen. Diese Auffassung war bisher die vorherrschende.

Loewy und Wechselmann (a. a. O.) haben mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß dieser Schluß nicht ohne Bedenken zulässig ist, da, wie bekannt, das Pilokarpin auch gleichzeitig zu einer Erweiterung der Hautgefäße führt und so nach Ansicht dieser Autoren zu einer gesteigerten Hautwasserabgabe infolge vermehrter

Tabelle 2.

Elisabeth Sch., 18 Jahre alt, 46 kg Körpergewicht.
Psychogene Beschwerden.

Datum	Kasten-temperatur in ° C	Relative Luftfeuchtigkeit in %	Hautwasser pro Stunde in g	Medikament	Bemerkungen
6. IX. 1922	23,3	66	10	Kein Medikament	—
7. IX. 1922	23,2	70	12	» »	—
8. IX. 1922	23,3	72	10	» »	—
Durchschnittswerte . . .	23,3	69	10,6		
9. IX. 1922	23,4	73	15	0,0025 Pilokarpin subkutan unmittelbar vor dem Versuch	Speichelfluß, geringe Wirkung.
10. IX. 1922	23,3	72	19	0,005	Stärkerer Speichelfluß, etwas roter Kopf, kein Schweiß.
11. IX. 1922	23,1	77	22	0,0075	Stärkerer Speichelfluß, etwas roter Kopf, kein Schweiß.
12. IX. 1922	22,5	83	24	0,01	Starker Speichelfluß, hochroter Kopf, kein Schweiß.
Durchschnittswerte . . .	23,1	76	20		

Verdunstung aus den dilatierten Gefäßen Veranlassung geben kann. Von dieser vasodilatorischen Wirkung konnten wir uns selbst dadurch des öfteren überzeugen, daß die Versuchspersonen nach der Pilokarpininjektion einen roten Kopf bekamen. Auch experimentell ließ sich diese Gefäßwirkung des Pilokarpins erfassen. Bei einer Reihe von Patienten, die in einem gleichmäßig temperierten Zimmer lagen, wurde die Hauttemperatur gemessen und das Maximum notiert. Nachdem dieser Wärmegrad bekannt war, injizierten wir in steigenden Dosen Pilokarpin. Dabei zeigte es sich nun, daß die Hauttemperatur nach Einverleibung des Medikamentes stets anstieg und zwar etwa um 0,3—0,7° C, je nach der Stärke der Wirkung. Ich würde diesen geringen Differenzen kein Gewicht beilegen, wenn die Versuche nicht alle gleichsinnig ausgefallen wären. Es setzte also nach der Pilokarpineinspritzung eine bessere Durchblutung der Haut

und damit eine stärkere Erwärmung derselben ein. Kontrollinjektionen von physiologischer Kochsalzlösung hatten diesen Effekt nicht.

Ob aber die Gefäßerweiterung das Ausschlaggebende ist, scheint mir aus den Versuchen der beiden zitierten Autoren nicht mit Sicherheit hervorzugehen, denn dann hätte man bei ihrem schweißdrüsenlosen Patienten K., bei dem nach Einverleibung von 0,02 Pilokarpin Hitzegefühl und lebhafte Hautröte des Gesichtes auftrat, eine Vermehrung der Hautwasserabgabe als Ausdruck der Gefäßwirkung erwarten müssen, nachdem mit einer Steigerung der insensiblen Perspiration auf dem Wege über die Schweißdrüsen nicht zu rechnen war. Das Pilokarpin blieb aber auch in diesem Falle völlig wirkungslos. Daraus geht hervor, daß die Gefäßwirkung allein noch keinen Einfluß auf die Perspiratio cutanea zu haben braucht.

Will man mit Loewy den Standpunkt aufrecht erhalten, daß bei der Pilokarpinwirkung die Vasodilatation das Ausschlaggebende sei, so ist damit noch nicht bewiesen, daß die vermehrte Hautwasserabgabe nicht letzten Endes doch durch die Schweißdrüsen bewirkt wird. Denn es ist sehr gut vorstellbar, daß die mit der Erweiterung der Hautgefäße einhergehende gesteigerte Durchblutung der Schweißdrüsen ihrerseits zu einer vermehrten Tätigkeit derselben Veranlassung gibt.

Wir persönlich möchten uns vorderhand wenigstens noch der Meinung anschließen, die sich dahin ausspricht, daß ebenso wie die sichtbare Schweißsekretion auch die Steigerung der unmerklichen Hautwasserabgabe durch Pilokarpin infolge seiner sichergestellten Reizung parasympathischer Nervenendigungen auf die Tätigkeit der Schweißdrüsen zurückzuführen ist, wieweit dabei die Vasodilatation indirekt eine Rolle spielt, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen. Vor allem aber berechtigen die Versuchsergebnisse von Loewy und Wechselmann nicht dazu, in der Gefäßwirkung des Pilokarpins das Wesentliche für die Vermehrung des insensiblen Hautwassers auf rein physikalischem Wege zu sehen. Es soll jedoch nicht völlig geleugnet werden, daß die Erweiterung der Hautgefäße nicht in beschränktem Maße eine vermehrte direkte Wasserverdunstung durch die Oberhaut zur Folge haben kann. Sie dürfte aber nur von untergeordneter Bedeutung sein.

Atropin.

Nach den Untersuchungen von Loewy und Wechselmann (a. a. O.) wirkt das Atropin entweder überhaupt nicht auf die insensible Perspiration, oder aber sein Effekt wird als eine Folge der

Änderung in der Hautbeschaffenheit gedeutet. »Die stets nur geringe Abnahme der Hautwasserabgabe durch Atropin, die bei gesunden, nicht schwitzenden Personen bisher beobachtet wurde, läßt sich ebenso wie die Änderung der Wasserabgabe bei den schweißdrüsenlosen Personen durch Änderungen der Hautbeschaffenheit infolge der Atropineinwirkung, unabhängig von dem Verhalten der Schweißdrüsen, erklären.« (S. 113.)

Wir haben nun nochmals den Einfluß von Atropin auf die unmerkliche Hautwasserabgabe an vier Personen untersucht. Auch hierbei arbeiteten wir, wie beim Pilokarpin, bei annähernd gleicher Durchschnittstemperatur und gleich hoher durchschnittlicher relativer Feuchtigkeit. Bei dem ersten Patienten, den wir zu unseren Experimenten heranzogen, verabreichten wir das Medikament über 10 Tage lang in einer Dosis von 3 mg und zum Schluß von 4 mg täglich per os. Eine sichere Wirkung auf die Perspiratio cutanea war bei dieser Applikationsweise nicht nachweisbar. Wir gingen deshalb dazu über, das Atropin in einer Menge von 0,0005—0,0015 $^1/_2$ Stunde vor dem Versuch intramuskulär zu injizieren.

Tabelle 3.

Marie E., 21 Jahre alt, 51 kg Körpergewicht. Neurasthenie.

Datum	Kastentemperatur in °C	Relative Luftfeuchtigkeit in %	Hautwasser pro Stunde in g	Medikament	Bemerkungen
17. V. 1922	24,9	65	19	Kein Medikament	—
18. V. 1922	24,8	69	25	» »	—
19. V. 1922	25,0	71	20	» »	—
20. V. 1922	25,1	69	21	» »	—
Durchschnittswerte . . .	25,0	68,5	21,2		
22. V. 1922	25,7	74	24	$^1/_2$ Stunde vor dem Versuch 0,001 Atropin intramuskulär	Mäßige Wirkung. E. hat verbotenerweise das Bett verlassen und sich erhitzt.
30. V. 1922	24,9	62	9	0,0015	Starke Wirkung. Trokkenheit im Munde, weite Pupillen.
31. V. 1922	25,3	62	15	0,0015	Geringere Wirkung als am Vortage.
1. VI. 1922	25,7	61	14	0,0015	Mäßige, aber deutliche Wirkung.
2. VI. 1922	25,7	65	16	0,0015	Mäßige, aber deutliche Wirkung.
Durchschnittswerte . . .	25,5	65	15,6		

Tabelle 4.

Elisabeth D., 27 Jahre alt, 52 kg Körpergewicht. Geheiltes Ulcus ventriculi.

Datum	Kasten-tempe-ratur in °C	Relative Luftfeuch-tigkeit in %	Haut-wasser pro Stunde in g	Medikament	Bemerkungen
8. VI. 1922	25,2	65	41	Kein Medikament	—
9. VI. 1922	26,0	74	36	» »	—
12. VI. 1922	24,6	66	28	» »	—
14. VI. 1922	24,8	75	37	» »	—
Durchschnittswerte . . .	25,2	70	35,5		
15. VI. 1922	25,3	68	18	½ Stunde vor dem Versuch 0,001 Atropin intramuskulär	Deutliche Wirkung.
16. VI. 1922	25,7	75	26	½ Stunde vor dem Versuch 0,001 Atropin intramuskulär	Mäßige Wirkung.
17. VI. 1922	25,7	81	24	0,0015	Mäßige Wirkung.
19. VI. 1922	24,4	67	15	0,0015	Deutliche Wirkung.
Durchschnittswerte . . .	25,3	73	20,7		

Wie aus den Tabellen 3 und 4 hervorgeht, kam es unter diesen Bedingungen zu einer einwandfreien Einschränkung der Hautwasserabgabe. Durchweg erzielten wir den deutlichsten Erfolg mit der höchsten Dosis. Wie beim Pilokarpin sind auch hier die Durchschnittswerte für die angegebene Wassermenge ausgerechnet, ohne daß wir auf diese Zahlen den Hauptwert legen möchten. Der Einzelversuch ist viel eklatanter und eindeutiger. Je ausgesprochener der Einfluß des Atropins an der Pupille und in der Trockenheit des Halses zum Ausdruck kam, desto deutlicher zeigte sich die Verringerung der Hautwasserabgabe. Auch in einer weiteren, hier nicht mitgeteilten Versuchsreihe, bei der die Durchschnittstemperatur zwischen 23,5 und 23,7° C lag, konnten wir denselben wassereinschränkenden Einfluß notieren.

Wie läßt sich nun diese einwandfrei festgestellte Atropinwirkung erklären? Loewy und Wechselmann möchten die durch unser Mittel hervorgerufene Verminderung der insensiblen Hautwasserabgabe

auf eine Änderung der Hautbeschaffenheit zurückführen. Diese Beeinflussung der Hautbeschaffenheit, die diese Autoren nicht näher präzisieren, kann doch in unserem Falle auch nur in einer Alteration der Hautgefäße gesucht werden. Nun wissen wir, daß das Atropin wenigstens in größeren Dosen Hautröte, also eine stärkere Durchblutung des Hautorganes, hervorruft[1]). Die von uns durchweg gewählte Menge von Atropin überschreitet mit 0,0015 die Maximaldosis um $^1/_2$ mg, so daß wir bei dieser Dosierung mit der erwähnten gefäßerweiternden Wirkung unseres Medikamentes rechnen dürfen.

Die zur weiteren Klärung des Verhaltens der Haut herangezogene Hauttemperaturmessung hat zwar keine so eindeutigen Resultate, wie wir sie beim Pilokarpin erhalten hatten, ergeben, aber immerhin glauben wir aus ihnen schließen zu dürfen, daß das Atropin die Hautwärme nicht herabsetzt, denn in der Mehrzahl unserer Fälle stellte sich innerhalb 1 Stunde nach Einverleibung des Giftes eine leichte Erhöhung der Hauttemperatur ein; sie stieg z. B. von 33,2° auf 33,5° C. In diesem Sinne spricht auch die von den Kranken oft erhobene Klage über Hitzegefühl nach Verabreichung dieses Medikamentes.

Wenn wir nun trotz dieser Gefäßwirkung des Atropins, von der man eigentlich nach Loewy eine Vermehrung des Hautwassers erwarten muß, eine einwandfreie Einschränkung der insensiblen Wasserdampfabgabe zu verzeichnen haben, so läßt sich dieses experimentelle Ergebnis unseres Erachtens nicht durch den Effekt des Atropins auf die Gefäße, sondern am ungezwungensten durch den bekannten sekretionshemmenden Einfluß auf die Schweißdrüsen erklären. Daraus dürfte mit größter Wahrscheinlichkeit der Schluß zu ziehen sein, daß die Schweißdrüsen, bei den von uns gewählten Versuchsbedingungen, wenn auch nicht ausschließlich, so doch zu einem Teil an der unmerklichen Hautwasserabgabe aktiv beteiligt sind.

Adrenalin.

Im Pilokarpin und Atropin haben wir Mittel vor uns, deren Einfluß auf die sekretorische Funktion der Knäueldrüsen, innerhalb der uns beschäftigenden Frage, die bekannteste und hervorstechendste Erscheinung ist, während die Gefäßwirkung durchweg mehr im Hintergrunde steht; vom Adrenalin dagegen dürfen wir wohl das Umgekehrte annehmen. Hier ist der vasokonstriktorische Effekt vorherrschend, die Wirkung auf die Schweißsekretion ist nicht so deutlich

---

1) Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 1918, S. 263.

ausgesprochen. Wenn wir neben Pilokarpin und Atropin das Suprarenin in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen haben, so ist das gerade wegen seiner eklatanten Gefäßwirkung geschehen, als deren Folge eine Verschlechterung der Durchblutung der Haut neben seinen sonstigen Wirkungen bekannt ist.

Denn im Hinblick auf die oben erörterten Anschauungen von Loewy und Wechselmann mußte es für uns von besonderem Interesse sein, zu erfahren, wie sich die insensible Perspiration bei einem Mittel verhalten würde, von dem eine Änderung im Verhalten der Haut infolge seiner vasokonstriktorischen Eigenschaft mit Sicherheit zu erwarten war.

Dieser Gedankengang war es, der uns das Adrenalin unter den eingangs erwähnten Versuchsbedingungen an drei praktisch gesunden Individuen prüfen ließ. Das Suprarenin wurde in steigenden Dosen von $^1/_2$—1 mg unmittelbar vor Beginn des Experimentes teils subkutan, teils intramuskulär injiziert. Die Allgemeinwirkung des Medikamentes wurde sowohl aus den subjektiven Angaben, als auch aus dem Aussehen der Versuchsperson erschlossen.

Tabelle 5.

Georg J., 20 Jahre alt, 59,7 kg Körpergewicht. Neurosis ventriculi.

Datum	Kastentemperatur in ° C	Relative Luftfeuchtigkeit in %	Hautwasser pro Stunde in g	Medikament	Bemerkungen
9. VIII. 1922	24,4	76	25	Kein Medikament	—
10. VIII. 1922	24,4	79	27	» »	—
11. VIII. 1922	24,4	77	13	» »	—
12. VIII. 1922	24,1	70	28	» »	—
14. VIII. 1922	24,5	77	27	» »	—
Durchschnittswerte . . .	24,4	76	24		
15. VIII. 1922	24,4	79	12	$^1/_2$ mg Adrenalin subkutan 10 Minuten vor Beginn des Versuchs	Starke Herztätigkeit.
16. VIII. 1922	24,4	77	17	$^1/_2$ mg Adrenalin subkutan 10 Minuten vor Beginn des Versuchs	Leichte Blässe, starke Herztätigkeit. Beides von kurzer Dauer.
17. VIII. 1922	24,6	78	12	$^3/_4$ mg	Leichte Blässe, starke Herztätigkeit. Beides von kurzer Dauer.
18. VIII. 1922	24,3	76	7	1 mg	Sehr starkes Herzklopfen, starke Blässe.
Durchschnittswerte . . .	24,4	77,5	12		

Tabelle 6.

Christine M., 18 Jahre alt, 48 kg Körpergewicht. Gesund.

Datum	Kasten-tempe-ratur in °C	Relative Luftfeuch-tigkeit in %	Haut-wasser pro Stunde in g	Medikament	Bemerkungen
24. VIII. 1922	23,5	72	27	Kein Medikament	—
25. VIII. 1922	23,6	78	29	» »	—
28. VIII. 1922	23,2	79	26	» »	—
29. VIII. 1922	23,5	82	30	» »	—
30. VIII. 1922	24,1	78	25	» »	—
Durchschnittswerte . . .	23,6	77,8	27,4		
31. VIII. 1922	24,8	78	27	1/2 mg Adrenalin intramuskulär 10 Minuten vor Beginn des Versuchs	Keine sichtliche Wirkung.
1. IX. 1922	23,9	72	20	1 mg	Leichte Unruhe, geringe Blässe.
2. IX. 1922	23,4	71	18	1 »	Leichte Unruhe, geringe Blässe.
4. IX. 1922	23,4	72	12	1 »	Starke Unruhe, deutliche Blässe.
5. IX. 1922	23,4	69	13	1 »	Starke Unruhe, deutliche Blässe.
Durchschnittswerte . . .	23,8	72,4	18		

Unsere Resultate gehen eindeutig aus den Tabellen 5 und 6 hervor und lassen erkennen, daß das Adrenalin eine starke Einschränkung der insensiblen Wasserdampfabgabe hervorruft. Die Wirkung kommt durchweg im Einzelversuch deutlicher zum Ausdruck als in den errechneten Durchschnittswerten. Man kann sogar sagen, daß die Verminderung des unmerklichen Hautwassers dann besonders ausgesprochen ist, wenn auch die übrigen Adrenalinsymptome deutlich in Erscheinung treten. So sahen wir z. B. bei dem Versuch am 31. VIII. 1922 in Tabelle 6 keinen merklichen Einfluß des Suprarenins auf Herztätigkeit und Gesichtsfarbe, noch auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Dagegen konnten wir in Tabelle 5 unter dem 18. VIII. 1922 neben dem starken Herzklopfen und der auffallenden Blässe eine Herabsetzung der insensiblen Perspiration auf weniger

als $^1/_3$ im Vergleich zu der errechneten Durchschnittszahl notieren. Die Ergebnisse in einer dritten, hier nicht mitgeteilten, Versuchsreihe sprachen in demselben Sinne, nur waren wegen der geringen Adrenalinempfindlichkeit der Patientin die Ausschläge weniger ausgeprägt.

Auch nach den Suprarenininjektionen wurde durch Hauttemperaturmessungen festzustellen versucht, ob der vasokonstriktorische Effekt des Adrenalins in einer Herabsetzung der Hautwärme zum Ausdruck käme. Leider haben diese Messungen unsere Vermutungen nicht erfüllt. Wir konnten überhaupt keine Änderung der Hauttemperatur dartun. Offenbar ist die Methode der Feststellung der Hauttemperatur mit Hilfe eines gewöhnlichen Hautthermometers viel zu grob, um feinere Schwankungen der Hautwärme mit genügender Exaktheit zu erfassen. Trotzdem nun durch Adrenalin keine mit dem Hautthermometer nachweisbare Veränderung der Hautwärme konstatiert werden konnte, ist nach den mikroskopischen Untersuchungen der Hautgefäße durch Brieger[1]), F. O. Heß[2]), Parrisius[3]), Moog und Ambrosius[4]) an der durch Suprarenin hervorgerufenen Verschlechterung der Blutzirkulation im Kapillar- und Präkapillargebiet der Peripherie nicht zu zweifeln.

Machen wir uns die Anschauung Loewys zu eigen, die dahin geht, daß der Prozeß, der unter gewöhnlichen Lebensbedingungen zu dauernder Wasserabgabe durch die Haut führt, einen physikalischen Vorgang, d. h. eine Abdunstung von Wasser durch die Oberhaut darstellt, so dürften der Erklärung für den hautwassereinschränkenden Einfluß des Adrenalins keine besonderen Schwierigkeiten im Wege stehen. Durch die Vasokonstriktion wird die wasserabgebende Gefäßoberfläche verkleinert und die Menge der in der Zeiteinheit herangeführten Blutflüssigkeit infolge der verlangsamten Zirkulation verringert, so daß aus diesen Gründen eine Herabsetzung der insensiblen Perspiration ohne weiteres zu erwarten ist.

Auch wir glauben, daß der »Zustand des Hautorganes« mit seiner jeweiligen Durchblutung von eminenter Wichtigkeit für die unmerkliche Hautwasserabgabe ist, möchten aber in der Einschränkung der Perspiratio cutanea keine ausschließlich direkte, sondern mehr eine indirekte Folge der veränderten Blutzirkulation sehen, insofern, als die Funktion der Schweißdrüsen von der Blutversorgung weitgehend bestimmt wird. In unserem konkreten Falle geht unsere Ansicht

1) Brieger, 32. Kongreß f. inn. Med. 1920, S. 237.
2) F. O. Heß, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 137, S. 200.
3) W. Parrisius, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921, Bd. 72, S. 350.
4) Moog und Ambrosius, Klin. Wochenschr. 1922, S. 944.

dahin, daß das Adrenalin durch seine gefäßverengernde Eigenschaft, die als Hauptmerkmal ganz im Vordergrund steht, die Tätigkeit der Schweißdrüsen sekundär in ungünstigem Sinne beeinflußt und auf diese Weise die Hautwasserabgabe herabsetzt. Daß dabei die Gefäße selbst einen gewissen direkten Einfluß ausüben, soll nicht bestritten werden, immerhin glauben wir ihnen nicht die überwiegende Rolle für den wassereinschränkenden Effekt des Suprarenins zuerkennen zu sollen.

Durch neue Untersuchungen sind direkte Beziehungen des Adrenalins zu den Schweißdrüsen aufgedeckt worden, die über nervöse Bahnen zur Auswirkung kommen sollen. So fand Dieden[1]), daß das Suprarenin nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus die Schweißdrüsen der Katzenpfote zu starker Sekretion anregt. Wenn man bei intaktem Nervensystem diesen Einfluß des Nebennierenextraktes nicht nachzuweisen vermag, so beruht diese Erscheinung nach Dieden[2]) auf einer stärkeren Hemmung der Schweißsekretion, die auf reflektorischem Wege oder durch Einwirkung des Giftes auf die Hemmungszentren des Rückenmarkes zustande kommen soll. Diese Angaben Diedens konnten Knauer und Billigheimer[3]) am Menschen bestätigen, insofern, als es ihnen gelang, das krankhafte neurotische Schwitzen, das sie als einen sympathischen Reizeffekt auffassen, durch Adrenalin zu unterdrücken. Nach Billigheimer[4]) soll auch der Pilokarpinschweiß durch Suprarenin in hemmendem Sinne beeinflußt werden. Dieser Autor konnte zeigen, daß der Schweißausbruch nach Pilokarpininjektion durch voraufgehende Nebennierenextrakteinspritzung um 2—20 Minuten verzögert werden kann. War jedoch die Schweißsekretion durch Pilokarpin in Gang gebracht, so vermochte das Adrenalin die Tätigkeit der Knäueldrüsen nicht mehr einzuschränken.

Schließt man sich diesen Ansichten über die schweißhemmende Wirkung des Suprarenins an, so wird man unsere Resultate als den Ausdruck der Erregung des Hemmungsapparates für die Schweißsekretion auffassen und als weiteren Beweis für die Auschauung von Dieden, Knauer und Billigheimer betrachten können.

1) Dieden, Über die Einwirkung des Adrenalins auf die Schweißsekretion. Zeitschr. f. Biol. 1916, Bd. 66.

2) Derselbe, Klinische und experimentelle Studien über die Innervation der Schweißdrüsen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1915, Bd. 117.

3) Knauer und Billigheimer, Über organische und funktionelle Störungen des vegetativen Nervensystems usw. Zeitschr. f. d. gesamt. Neurologie u. Psych. 1919, Bd. 50.

4) Billigheimer, Über einen Antagonismus zwischen Pilokarpin und Adrenalin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 88, S. 172.

Gegen diese Beweisführung lassen sich jedoch unseres Erachtens gewisse Einwände erheben, vor allem deshalb, weil für den Menschen der Nachweis einer schweißhemmenden Wirkung des Adrenalins auf dem Wege über das Nervensystem nicht völlig eindeutig erbracht zu sein scheint. Es liegt uns fern, die Versuche von Knauer und Billigheimer irgendwie in Zweifel ziehen zu wollen, nur glauben wir der Deutung ihrer Experimente nicht ohne Vorbehalt folgen zu können. Unsere Ansicht geht vielmehr dahin, daß der im Vordergrund stehende vasokonstriktorische Effekt des Adrenalins die Beobachtungen der erwähnten Autoren zu erklären imstande ist. Schon oben wurde darauf hingewiesen, daß die Funktion der Schweißdrüsen in Beziehung zur Blutzirkulation der Haut steht. Unter dieser Voraussetzung möchten wir die Unterdrückung des einseitigen Schwitzens bei Neurotikern und die Verzögerung des Schweißausbruches nach Pilokarpininjektion als eine Folge der schlechteren Blutversorgung der Knäueldrüsen ansehen. Die von Billigheimer bei vorheriger Adrenalineinspritzung beobachtete verspätet auftretende Schweißsekretion nach Pilokarpineinverleibung braucht nicht auf einer gestörten Resorption durch die Gefäßverengerung zu beruhen, sondern die durch die unzureichende Blutversorgung der Schweißdrüsen vorübergehend hervorgerufene Schädigung ihrer vitalen Funktion läßt die Einwirkung des Pilokarpins erst nach einer gewissen Erholungszeit zur Geltung kommen.

Man wird uns entgegnen: Warum unterdrückt denn das Adrenalin vermöge seiner Gefäßwirkung nicht die Schweißsekretion, wenn die Knäueldrüsen durch Pilokarpin zur Tätigkeit angeregt sind? Hiergegen läßt sich erwidern, daß das Pilokarpin offenbar das bei weitem stärker wirkende Mittel ist, auch mag der verschiedene Angriffspunkt der beiden Gifte hierbei eine Rolle spielen. Auch aus den Versuchen Billigheimers läßt sich entnehmen, daß das Pilokarpin dem Adrenalin gegenüber die Oberhand besitzt. Denn das Suprarenin vermochte den Ausbruch des Pilokarpinschweißes nur zu verzögern, aber nicht, wenn ich von vereinzelten Ausnahmen absehe, quantitativ einzuschränken. Wir möchten also glauben, daß die Experimente Billigheimers nur für einen indirekten Antagonismus zwischen Pilokarpin und Adrenalin sprechen, der durch den vasokonstriktorischen Effekt des Nebennierenextraktes hervorgerufen wird. Wenn auch unsere Auffassung in diesem Punkte nicht als bewiesen gelten kann, so bedarf doch das Verhalten der Gefäße besonderer Berücksichtigung. Daß es unter bestimmten Verhältnissen auch Schweißsekretion bei relativer Hautanämie gibt, kann nicht bezweifelt werden. Der kalte

Schweiß bei Angst- und Kollpaszuständen und der Todesschweiß sind hinreichend bekannt. Hierbei handelt es sich allem Anschein nach jedoch um einen von der gewöhnlichen Schweißabsonderung prinzipiell verschiedenen Vorgang, über den wir noch nicht völlig im klaren sind. Auf der anderen Seite wissen wir, daß in der Regel bei blutarmen Kranken die Sekretion des Schweißes vermindert ist und Patienten mit ausgesprochener Arteriosklerose nur sehr schwer in Schweiß geraten[1]).

Zusammenfassung.

In drei Versuchsreihen konnte gezeigt werden, daß das Pilokarpin bei subkutaner Verabreichung in einer Dosis von 0,0025 bis 0,01 die unmerkliche Hautwasserabgabe, bei einer durchschnittlichen Umgebungstemperatur von 23—25° C, zu erhöhen vermag. Diese Wirkung beruht höchstwahrscheinlich auf der bekannten Reizung parasympathischer Nervenendigungen der Schweißdrüsen und damit auf einer unmerklichen Schweißsekretion. Inwieweit bei diesem Vorgang die Erweiterung der Hautgefäße mit ihrer indirekten vermehrten Durchblutung der Schweißdrüsen mitspricht, läßt sich mit Bestimmtheit nicht sagen. Die Vermehrung der insensiblen Hautwasserabgabe in der Hauptsache als einen physikalischen Verdunstungsvorgang, der direkt von der Gefäßweite abhängig ist, anzusehen, dafür liegen keine genügenden Beweise vor. Daß zu einem geringen Teil eine insensible Perspiration durch die Oberhaut stattfindet, soll nicht geleugnet werden.

Das Atropin setzt bei intramuskulärer Einverleibung in Dosen von 0,001—0,0015 die unmerkliche Hautwasserabgabe bei einer Durchschnittstemperatur von 25° C deutlich herab. Diese Erscheinung läßt sich nur durch den sekretionshemmenden Einfluß auf die Schweißdrüsen erklären, woraus weiter folgt, daß unter diesen Versuchsbedingungen die Schweißdrüsen, wenn auch nicht ausschließlich, so doch zu einem Teil an der unmerklichen Hautwasserabgabe aktiv beteiligt sind. Der Nachweis der Einschränkung der unmerklichen Hautwasserabgabe gelang bei oraler Verabreichung (eine Versuchsreihe) nicht. Die Wirkung war bei intramuskulärer Injektion in drei Versuchsreihen eindeutig.

Das Adrenalin schränkt bei subkutaner und intramuskulärer Injektion, in einer Dosis von $^1/_2$—1 mg, bei Umgebungstemperaturen von 23—25° C die unmerkliche Hautwasserabgabe deutlich ein. Das

---

1) Schwenkenbecher in Krehl-Marchand, Allgemeine Pathologie. Die pathologischen Störungen der Hautsekretion S. 444.

konnte in drei Versuchsreihen gezeigt werden. Es wird für das Wahrscheinlichste gehalten, daß das Suprarenin durch seine vasokonstriktorische Eigenschaft, die für unsere Frage als Hauptmerkmal im Vordergrund steht, die Funktion der Schweißdrüsen durch die verschlechterte Durchblutung in ungünstigem Sinne beeinflußt, so daß es indirekt zu einer Verminderung des insensiblen Hautwassers kommt. Im geringen Grade mag auch die Verkleinerung der verdunstenden Oberfläche durch die Gefäßverengerung bei diesem Prozeß mit im Spiele sein.

Die von Knauer und Billigheimer nachgewiesene Aufhebung des neurotischen Schwitzens und die von Billigheimer gezeigte Verzögerung des Ausbruches des Pilokarpinschweißes durch Adrenalin wird ebenfalls als eine Folge der gefäßverengernden Wirkung des Nebennierenextraktes zu deuten versucht.

VI.

Aus der Medizinischen Klinik Königsberg i. Pr.

Beiträge zur Stoffwechselphysiologie des überlebenden Warmblüterherzens[1]). I.

Von

Prof. Dr. **Felix Klewitz.**

(Eingegangen am 23. XI. 1922.)

Einleitung.

Die folgenden Untersuchungen wurden am überlebenden Warmblüterherzen ausgeführt, und zwar an 39 Kaninchenherzen und 12 Hundeherzen; sie betreffen in erster Linie den Kohlehydrat- und Stickstoffwechsel des überlebenden Herzens. Bei Untersuchung des letzteren erwies es sich als nötig, auch die Kreatin- bzw. Kreatininausscheidung quantitativ zu verfolgen, so daß auch hierüber einige Angaben gemacht werden können. Untersuchungen über den Fettstoffwechsel wurden nicht ausgeführt; immerhin gestatten die Ergebnisse unserer Versuche auch über diesen wenigstens einiges zu sagen.

Nicht alle Fragen, auf deren Beantwortung es ankam, konnten restlos gelöst werden; es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die bestehenden Lücken auszufüllen. Immerhin haben unsere Versuche zu einer Reihe von Ergebnissen geführt, die einer Mitteilung wert erscheinen, um so mehr, als sie nicht immer mit den bestehenden Anschauungen im Einklang stehen.

Eine lückenlose Übersicht besonders über die ältere Literatur ist nicht beabsichtigt. Sie ist in den folgenden Ausführungen ausgiebig berücksichtigt. Besonders auf die Arbeiten der letzten Jahre von Rohde (1),

---

1) Herrn Dr. Kirchheim und Herrn Dr. Jaguttis, ebenso unserer chemischen Assistentin Frau Szerreiks bin ich für die mir in bereitwilligster Weise geleistete Hilfe bei den zeitraubenden Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

von v. Weizsäcker (2), Löwy und Weselko (3), Neukirch und Rona (4), Bodenheimer (5) und die früher zurückliegenden von J. Müller (6), Martius (7) wird in folgendem wiederholt Bezug genommen werden. Dazu kommen eine Reihe hierher gehöriger Arbeiten, die inhaltlich verwertet wurden, ohne daß im einzelnen immer darauf hingewiesen werden konnte. Selbstverständlich erwies es sich als nötig, auf die grundlegenden Arbeiten, die Physiologie des quergestreiften Muskels überhaupt betreffend, zurückzugreifen. Wir müssen uns hier damit begnügen, auf die Arbeiten hinzuweisen (8). Soweit als nötig wird in den folgenden Ausführungen auch auf diese noch im einzelnen Bezug genommen werden.

Zwei Methoden stehen zur Verfügung, Stoffwechselvorgänge am überlebenden Herzen zu untersuchen: Die gasanalytische und die quantitativ-analytische, bei der also eine quantitative Bestimmung der Nährstoffe in der Lösung vor und nach ihrer Passage durch das Herz statthat. Die erstere Methode wurde von Rohde, v. Weizsäcker u. a. angewandt; aus der Größe des respiratorischen Quotienten lassen sich dann bekanntlich Schlüsse auf die Natur der verbrauchten organischen Nährstoffe ziehen. Wir haben die letztere Methode gewählt. Sie hat den Vorteil, daß sich direkt zahlenmäßige Angaben über Verbrauch oder Nichtverbrauch der einzelnen organischen Nährstoffe machen lassen. Man könnte einwenden, daß die Zahlen, mit denen hier zu rechnen ist, zu klein sind, um bindende Schlüsse zu erlauben. In der Tat erhält man nicht ganz selten Werte, die noch innerhalb der Fehlergrenzen liegen; sie sind bei den folgenden Ausführungen nicht verwertet. Wir werden aber zeigen, daß in einer großen Anzahl von Versuchen Resultate erhalten wurden, die selbst bei strenger Kritik sicher außerhalb der Fehlerquellen liegen; die große Anzahl unserer Versuche — weit über 100, an 51 Herzen — schränkt die Gefahr fehlerhafter Schlüsse zudem erheblich ein.

Methodik.

Die in Morphium-, nötigenfalls Morphium-Äthernarkose befindlichen Tiere wurden zunächst aus der linken Carotis, in welcher eine Kanüle eingebunden war, entblutet. Gleichzeitig, während der Entblutung, wurde in die rechte Jugularis mittels einer eingebundenen Kanüle körperwarme Ringerlösung infundiert, und zwar so lange, bis aus der Carotis wasserklare Lösung herausfloß. In der Mehrzahl der Fälle gelang die Auswaschung der Tiere völlig. War dieses ausnahmsweise nicht der Fall, so wurde das — in gleich näher zu besprechender Weise herausgenommene und wiederbelebte — Herz gründlichst ausgewaschen. Nach vollendeter Entblutung des Tieres wurde das Herz nebst einem Aortenstück aus dem Thorax entfernt und in letzteres in der bekannten, zuerst von Langendorff angegebenen Weise eine Kanüle eingebunden. Letztere stand mittels Schlauchverbindung mit einem Behälter in Verbindung, der ständig

durch geeignete Vorrichtung auf Körpertemperatur gehaltene Ringerlösung enthielt. Durch eine Dreiwegvorrichtung war es möglich, gewünschtenfalls aus einem in ganz gleicher Weise montierten Behälter eine Nährlösung anderer Zusammensetzung — beispielsweise eine zuckerhaltige Lockelösung — durch das Herz zu leiten. Ein weiteres in die Schlauchleitung kurz vor ihrem Ansatz an die Aortenkanüle eingeschaltetes Dreiwegstück ermöglichte die Entnahme von Nährlösung zur quantitativen Bestimmung vor ihrem Durchfluß durch das Herz. Die aus dem rechten Vorhof nach der Passage des Koronargefäßsystems herausfließende Nährlösung wurde in einem Glaskölbchen aufgefangen. Aus einer Sauerstoffbombe erfolgte ständige Zuleitung von Sauerstoff in die die Lösung enthaltenden Behälter. Der Druck, unter dem die Nährflüssigkeit in das Herz einströmte, betrug etwa 100 cm. Kleine Schwankungen desselben, ebenso auch solche der Temperatur, ließen sich bei unserer Versuchsanordnung nicht vermeiden; sie waren unerheblich und auf den Ausfall unserer Resultate ohne Einfluß.

Die Wiederbelebung der Herzen gelang fast ausnahmslos; die wenigen Versager waren stets durch besondere mißliche Umstände zu erklären. Bei zahlreichen Versuchen wurden auf berußter Trommel Kurven der Herzbewegungen aufgenommen, derart, daß die Herzspitze mittels eines Häkchens und einer Fadenverbindung mit einem Hebel in Verbindung stand, der die Bewegungen aufzeichnete.

Alle Zuckerbestimmungen wurden nach der Bangschen Mikromethode ausgeführt.

Der Zuckerstoffwechsel.

Die ersten zahlenmäßigen Angaben über Zuckerverbrauch durch das überlebende Warmblüterherz stammen wohl von J. Müller (a. a. O). Spätere Untersuchungen mittels der gasanalytischen Methode von Rohde, von v. Weizsäcker u. a. haben in exakter Weise den Verbrauch von Traubenzucker unter verschiedenen Bedingungen ermittelt. Wir konnten in zahlreichen Versuchen diese Angaben bestätigen. Einige Beispiele sind in Tabelle 1 angeführt (Fall 1—12). Man ersieht aus ihnen, daß der prozentuale Zuckergehalt der Nährlösung nach der Herzpassage deutlich abgenommen hat. Zugleich ersieht man aber auch, daß die Größe der prozentualen Abnahme, und ebenso des Stundenverbrauches, eine durchaus ungleichmäßige ist. Die Schwankungen sind erheblich. Bei Versuchen, bei denen die Herzkontraktionen graphisch registriert wurden, fiel auf, daß irgendein erkennbarer Zusammenhang zwischen Ausgiebigkeit der Zusammenziehungen des Herzens und der Größe des Zuckerverbrauches nicht besteht; sehr kräftig schlagende Herzen verbrauchen unter Umständen sehr wenig, eben noch wahrnehmbar sich kontrahierende erheblich mehr Traubenzucker. Wir haben allerdings Messungen über die vom Herzen geleistete Arbeit nicht vorgenommen[1]); daß aber keine gesetz-

1) Vgl. hierzu Rohde, a. a. O.

mäßigen Beziehungen zwischen Zuckerverbrauch und mechanischer Tätigkeit bestehen, geht am eindeutigsten aus der übrigens auch schon von anderer Seite[1]) gefundenen Tatsache hervor, daß, wenn auch nicht regelmäßig, so doch nicht nur in Ausnahmefällen, auch vom künstlich zum Stillstand gebrachten Herzen Zucker in meßbarer Menge verbraucht wird[2]). Die prozentuale Abnahme kann sogar erheblicher sein, wie bei Herzen, die sich kräftig kontrahieren. Der Stundenverbrauch ist allerdings auch in diesen Fällen erheblich geringer infolge der viel schlechteren Durchblutung des zum Stillstand gebrachten Herzens[3]). Als Illustration für das eben Gesagte verweisen wir auf die Fälle 19—22 der Tabelle 1.

Es wäre nun aber die Annahme irrtümlich, daß etwa ein Zuckerverbrauch durch das überlebende Herz etwas Regelmäßiges sei. In zahlreichen Versuchen ließ sich nämlich zeigen, daß auch von kräftig schlagenden Herzen nicht eine Spur des angebotenen Traubenzuckers verwertet wurde (vgl. hierzu Fall 13—18 der Tabelle 1). In diesen Fällen muß also der Energiebedarf des Herzens durch andere dem Herzen zur Verfügung stehende Reservestoffe gedeckt werden. Man denkt naturgemäß hier in erster Linie an das Glykogen; in der Tat ist der Glykogenverbrauch infolge Muskeltätigkeit eine gesicherte Erfahrung auf dem Gebiete der Muskelchemie. Wir haben nun versucht, die Beziehungen zwischen Glykogengehalt des Herzmuskels und Zuckerverbrauch klar zu stellen, und zwar durch folgende Versuchsanordnung:

Einmal versuchten wir durch Hungertage das Tier und speziell den Herzmuskel glykogenfrei, bzw. glykogenarm zu machen. Es gelingt das nicht leicht, da der Herzmuskel anscheinend viel mehr als andere quergestreifte Muskeln bestrebt ist, Glykogen festzuhalten. Eine kurzdauernde Hungerperiode genügt jedenfalls nicht, das Glykogen des Herzmuskels zum Verschwinden zu bringen. Wenn man aber in der Hungerperiode gleichzeitig durch fortlaufende Phloridzininjektionen das Tier glykosurisch macht, so gelingt es in der Tat, wie wir zeigen können, praktisch alles Glykogen des Herzmuskels zu entfernen, wie sich durch mikroskopische Untersuchung einzelner Herzstücke oder durch quantitative Bestimmung des Glykogens des

1) Z. B. Rohde und Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69.

2) Der Stillstand wurde erreicht durch Erstickung durch Stickstoff- oder Kohlensäurezuleitung in die Nährlösung, in anderen Fällen durch Ca-, bzw. CaK-freie Nährlösung (siehe Protokoll).

3) Ein etwaiger Einfluß der veränderten Ionenmischung ist hier nicht berücksichtigt.

ganzen Herzens erweisen ließ. Als Beleg hierfür bringen wir in den folgenden Protokollen einige Beispiele:

Versuch 1.

Hund (vgl. Tabelle 2, Nr. 6), 4400 g Gewicht; 5 Hungertage, tägliche Phloridzininjektionen; Glykosurie von 2—3%, am letzten Tage nur mehr 1,2%. Gewichtsabnahme 1300 g. Das ganze Herz wird zur quantitativen Glykogenbestimmung genommen, es läßt sich kein Glykogen nachweisen. In einem Kontrollherzen quantitativ meßbare Mengen Glykogen. (Glykogenbestimmung nach Abderhalden, Phys. Praktikum.)

Versuch 2.

Hund (vgl. Tabelle 1, Nr. 30), 3450 g Gewicht; 5 Hungertage, tägliche Phloridzininjektionen, Glykosurie von 2,5—4%. Gewichtsabnahme 850 g. Das ganze Herz zur Glykogenbestimmung; es läßt sich kein Glykogen nachweisen. (Methode wie oben.)

Versuch 3.

Hund (vgl. Tabelle 2, Nr. 7), 1750 g Gewicht; 4 Hungertage, tägliche Phloridzininjektionen, Glykosurie von 1,5—3%. Gewichtsabnahme 650 g. Herz und Leber zur Glykogenbestimmung; in keinem der beiden Organe nachweisbare Mengen von Glykogen. (Bestimmung nach Pflüger.)

Versuch 4.

Hund (vgl. Tabelle 2, Nr. 5), 1400 g Gewicht; 3 Hungertage, tägliche Phloridzininjektionen; Glykosurie von 2,8—3,6%. Gewichtsabnahme 115 g. Mikroskopische Untersuchung, Bestsche Färbung. Im linken Ventrikel wenigstens in einigen Muskelfasern noch deutliche Glykogenreaktion, etwa die Hälfte der Muskelfasern glykogenfrei.

Versuch 5.

Hund (vgl. Tabelle 3, Nr. 10), 2050 g Gewicht; 5 Hungertage, tägliche Phloridzininjektionen, Glykosurie um 3,5%, zuletzt nur mehr 0,8%. Mikroskopische Untersuchung verschiedener Stücke; Bestsche Färbung. Glykogen findet sich nur herdweise in einzelnen Muskelzügen in der Nähe von Bindegewebssepten, die größere Gefäße enthalten. Sonst ist die Muskulatur frei von Glykogen.

An diesen Herzen der durch Hungertage, mehr noch durch Hungertage und gleichzeitige Phloridzininjektion vorbehandelten Tiere fällt zunächst auf, daß sie sich schlechter wiederbeleben lassen und sich weniger kräftig kontrahieren wie die glykogenhaltigen Herzen nicht vorbehandelter Tiere. Aber die Wiederbelebung gelingt doch ausnahmslos. Es zeigte sich nun, daß von den »Hungerherzen« bzw. »Hungerphloridzinherzen« keineswegs durchschnittlich mehr vom

angebotenen Traubenzucker verbraucht wurde, wie von Normalherzen (vgl. Fall 23—31 der Tabelle 1). Ein Zuckerhunger dieser glykogenfreien Herzen besteht demnach nicht. Ja es ließ sich wiederholt zeigen, daß von dem angebotenen Zucker auch nicht eine Spur verbraucht wurde (z. B. Fall 26, 27, 31 der Tabelle 1), obwohl diese Herzen längere Zeit überlebend gehalten wurden. Da nun Traubenzucker als Energiespender in diesen Fällen nicht in Frage kommt, Glykogen andererseits als solcher nicht zur Verfügung stand, muß geschlossen werden, daß anderes im Herzmuskel noch vorhandenes, durch Ausspülung nicht entfernbares Reservematerial zu energetischen Zwecken verwandt wurde; man müßte denn annehmen, daß der Untersuchung entgangene Spuren von Glykogen zur Deckung des Energiebedarfes genügten, was nicht gerade wahrscheinlich ist. Wir werden nun später zeigen, daß sich ein Verbrauch N-haltigen Materials durch die Hunger- bzw. Hungerphloridzinherzen durchaus nicht regelmäßig erweisen ließ. Somit bleibt nur die Annahme übrig, daß fettartige Reservestoffe zur Deckung des Energiebedarfs verwandt wurden. Diese Vermutung wurde übrigens auch von Rohde auf Grund gasanalytischer Untersuchungen ausgesprochen. Es war an sich schon unwahrscheinlich, daß in dem komplizierten Gefüge der Muskeln nur eine Substanz als Energiequelle in Betracht kommt.

Aus unseren Untersuchungen geht in der Tat auch hervor, daß eine einseitige Bewertung des Traubenzuckers oder Glykogens als Energiespender des Herzens nicht gerechtfertigt ist.

Aus den folgenden Ausführungen wird dieses weiter hervorgehen.

Tabelle 1.

Nr.	Protokoll Nr.	Dextrosegehalt in % vor	Dextrosegehalt in % nach	Stundenverbrauch in mg	Lösung	Bemerkungen
1	2	0,140	0,095	—	Locke + Blut	—
2	3	0,142	0,105	—	Locke	—
3	7	0,082	0,075	—	»	—
4	10	0,117	0,105	—	»	—
5	15	0,123	0,115	—	Locke + Glykokoll	—
6	33	0,123	0,119	480	Locke	Hund, 14 kg Gewicht
7	34	0,087	0,078	185	»	—
8	38	0,120	0,097	215	Locke + Serum (1 : 2)	—
9	30	0,133	0,122	71	Locke + Glykokoll	—
10	31	0,141	0,135	39	» + »	—
11	35	0,093	0,088	72	» + »	—
12	36	0,085	0,074	71	» + »	—

Nr.	Protokoll Nr.	Dextrosegehalt in % vor	nach	Stundenverbrauch in mg	Lösung	Bemerkungen
13	4	0,125	0,125	—	Locke	—
14	6	0,117	0,117	—	»	—
15	8	0,111	0,113	—	»	—
16	9	0,109	0,110	—	»	—
17	10	0,113	0,114	—	»	—
18	14	0,091	0,093	—	»	—
19	30	0,135	0,126	10	Locke + Glykokoll	Erstickung durch Stickstoff
20	31	0,123	0,120	—	Ca-freie Lockelösung	—
21	35	0,095	0,084	16,4	Locke + Glykokoll	Erstickung durch CO_2
22	33	0,121	0,115	—	Ca- und K-freie Lockelösung + Glykokoll	—
23	31	0,141	0,135	39	Locke + Glykokoll	6 Hungertage
24	34	0,087	0,078	185	» + »	3 »
25	36	0,085	0,074	71	» + »	3 »
26	37	0,1	0,1	—	» + »	2 »
27	39	0,083	0,083	—	Normosal + Zucker + Glykokoll	3 » + Phloridzininjektionen
28	40	0,078	0,063	320	Normosal + Zucker + Glykokoll	Hund, 5 Hungertage + Phloridzininjektionen
29	42	0,084	0,094?	—	Locke + Glykokoll	Hund, 5 Hungertage + Phloridzininjektionen
30	43	0,101	0,099	—	» + »	Hund, 5 Hungertage + Phloridzininjektionen
31	44	0,101	0,101	—	» + »	Hund, 4 Hungertage + Phloridzininjektionen

NB. Wo Angaben fehlen, handelt es sich um Kaninchenherzen; Fall 1—12: Zuckerverbrauch bei Normalherzen, Fall 13—18: Nicht-Zuckerverbrauch bei Normalherzen, Fall 19—22: Zuckerverbrauch bei Herzstillstand, Fall 23—31: Zuckerverbrauch bei Hunger- bzw. Hungerphloridzinherzen.

Der N-Stoffwechsel.

N-Ausscheidung.

Im vorigen Abschnitt ist gezeigt worden, daß Zucker bzw. Glykogen als alleinige Energieträger für das überlebende Herz nicht in

Frage kommen. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich nun mit der Frage, inwieweit sich eine Beteiligung N-haltiger Substanzen am Energiehaushalt des überlebenden Herzens erweisen läßt. Stoffwechselversuche am Gesamtorganismus haben bekanntlich gezeigt, daß unter normalen Verhältnissen ein Verbrauch N-haltiger Substanz zu energetischen Zwecken nicht statthat. A priori war anzunehmen, daß diese für den Gesamtorganismus gültigen Gesetze auch für das überlebende Organ ihre Gültigkeit haben müßten. Insofern erschienen also Untersuchungen in dieser Richtung wenig aussichtsreich. Wir gingen trotzdem vorurteilslos an die Prüfung der Frage heran, zumal die gasanalytischen Untersuchungen von Rohde eine Beteiligung N-haltigen Materials am Energiehaushalt des überlebenden Herzens wahrscheinlich gemacht hatten.

Wir gingen so vor, daß das überlebende Herz längere Zeit mit einer — keine organischen Bestandteile enthaltenden — Ringerlösung gespeist wurde. Auf eine besonders sorgfältige Durchspülung des Tieres sowohl, wie nachher des herausgenommenen Herzens wurde in diesen Fällen geachtet, so daß ein Vorhandensein noch ausspülbarer N-haltiger Substanzen im Herzen mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Die Nährflüssigkeit wurde in der üblichen Weise nach ihrem Durchfluß durch das Herz aufgefangen und mindestens drei Kjeldahlbestimmungen in derselben ausgeführt. Stets wurde in gleicher Weise die Ringerlösung vor ihrem Durchfluß durch das Herz untersucht, um etwaige Verunreinigungen, beispielsweise durch Ammoniak, ausschließen zu können.

Wir können zunächst zusammenfassend feststellen, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der überlebenden Normalherzen sich ein Verbrauch N-haltigen Materials nicht erweisen ließ: die Nährflüssigkeit war nach ihrer Passage durch das Herz völlig stickstofffrei. In anderen Fällen ließ sich allerdings ein Vorhandensein N-haltiger Substanzen in der Ringerlösung feststellen. Die nähere Untersuchung ergab aber, daß es sich um Kreatin- bzw. Kreatininstickstoff handelte; diese Fälle bleiben hier unberücksichtigt. Wir kommen am Schluß unserer Ausführungen auf sie zurück. Bei einer kleinen Minderzahl der Fälle schließlich zeigte sich, daß die vorher N-freie Nährlösung nach ihrer Passage durch das Herz quantitativ meßbare Mengen Stickstoff enthielt (Fall 1—2 der Tabelle 2). Hier sind ferner gleich Beobachtungen an Herzen zu erwähnen, die aus später ersichtlichen Gründen mit einer N-haltiges Material enthaltenden Nährlösung gespeist wurden; es zeigte sich hierbei wiederholt, daß die Nährlösung

nach ihrer Passage durch das Herz mehr Stickstoff enthielt wie vorher. Fehlerquellen waren auszuschließen; wir bringen als Beispiel hierfür nur zwei Beobachtungen (Fall 3 und 4 der Tabelle 2), bei denen die Zunahme des N-Gehaltes sehr deutlich war, bemerken aber ausdrücklich, daß diese keineswegs vereinzelte sind.

Wenn es sich hierbei tatsächlich, wie man annehmen muß, um ausgeschiedene Schlacken zu dynamischen Zwecken verwandten N-haltigen Materials handelt, so war zu erwarten, daß eine Stickstoffausscheidung bei glykogenfreien bzw. glykogenarmen Herzen viel häufiger nachweisbar sein würde. Dies ist nun in der Tat der Fall. Wir erwähnten zwar im vorigen Abschnitt, daß auch bei diesen Hunger- bzw. Hungerphloridzinherzen eine N-Ausscheidung nicht regelmäßig anzutreffen war. Aber etwa in der Hälfte der Fälle ließ sich eine solche nachweisen, also viel häufiger wie bei Herzen nicht vorbehandelter Tiere (vgl. Fall 5—8 der Tabelle 2).

Wir haben natürlich versucht klar zu stellen, in welcher Form der Stickstoff von diesen Herzen ausgeschieden wird; unsere Untersuchungen hierüber sind aber noch nicht zu einem völligen Abschluß gelangt. Nur konnte festgestellt werden, daß es sich nicht um Kreatin- bzw. Kreatininstickstoff handelte. Bei einigen Fällen wurde Ammoniak in der Nährlösung nachgewiesen, die Menge desselben genügte aber nicht, um die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffes zu erklären, in anderen Fällen fehlte Ammoniak ganz.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß vom überlebenden Herzen unter normalen Verhältnissen stickstoffhaltiges Material anscheinend nur ausnahmsweise zu energetischen Zwecken verwandt wird; unter krankhaften Bedingungen dagegen, z. B. bei Glykogenverarmung des Herzmuskels, ist ein Verbrauch N-haltigen Materials viel häufiger nachweisbar.

Tabelle 2.

Nr.	Protokoll Nr.	N-Gehalt in mg% vor	nach	Lösung	Bemerkungen
1	35	0	3,9	Ringer	—
2	24	0	7,8	»	—
3	21	42,3	52,8	Ringer + 0,3% Glykokoll	—
4	46	129,8	136	Ringer + (Pferde)-Serum 1:10	—

Nr.	Protokoll Nr.	N-Gehalt in mg % vor	nach	Lösung	Bemerkungen
5	39	0	5,0	Normosal	Hund, 3 Hungertage + Phloridzininjektionen
6	42	0	4,9	Ringer	Hund, 5 Hungertage + Phloridzininjektionen
7	45	0	4,2	»	Hund, 4 Hungertage + Phloridzininjektionen
8	44	0	2,5	»	Hund, 4 Hungertage + Phloridzininjektionen

Wo Angaben fehlen, handelt es sich um Kaninchenherzen; Fall 1—4: N-Ausscheidung bei Normalherzen, Fall 5—8: bei Hungerphloridzinherzen.

N-Retention.

Über eine etwaige N-Retention durch das überlebende Herz ist in der Literatur nichts bekannt. Wohl liegen Versuche vor, die Nährflüssigkeit durch Zusatz N-haltigen Materials, z. B. Serums, der Blutzusammensetzung ähnlicher zu machen[1]). Aber quantitative Bestimmungen in der Nährlösung vor und nach der Herzpassage wurden nicht vorgenommen. Nur wird angegeben, daß der Zusatz von Serum oder defibriniertem Blut zur Nährflüssigkeit einen günstigen Einfluß auf das überlebend gehaltene (Frosch-) Herz hatte; Eiereiweiß, Kasein der Milch, Myosin erwiesen sich als wirkungslos (Martius).

Bei unseren ersten Versuchen wurde das Kaninchenherz mit einer Lockelösung gespeist, der eine von Prof. Sonn dargestellte und mir freundlich zur Verfügung gestellte Dextrose-Trimethylaminverbindung (in 0,1 %iger Konzentration) zugesetzt war. Es ergab sich der überraschende Befund, daß die Nährlösung, deren N-Gehalt natürlich bekannt war, nach ihrer Passage durch das Herz keinen Stickstoff mehr enthielt; derselbe mußte also vom Herzen retiniert worden sein. Wir haben diese Versuche auf breiterer Basis nicht weiter fortgesetzt, da der Zusatz der Trimethylamin-Dextroseverbindung keinen günstigen Einfluß auf die Tätigkeit des überlebenden Herzens hatte. Außerdem erwies sich das Präparat als sehr leicht zersetzlich, so daß sich freies Trimethylamin bildete. Aber der Ausfall dieses Versuches war die Veranlassung, die Wirkung des Zusatzes anderen N-haltigen Materials zur Nährlösung zu prüfen. Als solches wählten wir einige Aminosäuren, und zwar Glykokoll, Alanin und vereinzelt Leucin, entweder jede für sich oder in Gemischen. In allen späteren Versuchen wurde nur Glykokoll verwandt, über welches wir die größten Erfahrungen besitzen. Die geeignetste Konzentration dürfte um 0,1 % liegen; bei Anwendung höherer Konzentrationen wurde, mitunter nach

1) Martius, Arch. f. (Anatomie und) Physiologie 1882.

vorübergehender Zunahme der Höhe der Kontraktionen, das Herz bisweilen geschädigt. In letzter Zeit sind wir dazu übergegangen, der Nährlösung eine bestimmte Menge Warmblüterserum (1 Teil Serum, 9 Teile Nährlösung) zuzusetzen.

Die einseitige Verwendung einer einzigen Aminosäure oder eines Gemisches einiger weniger als Zusatz zur Nährlösung kann natürlich physiologische Verhältnisse nicht annähernd nachahmen. Immerhin hatte man den Eindruck, daß durch den Aminosäurezusatz in der oben angegebenen Konzentration eher ein günstiger Einfluß auf das überlebende Herz ausgeübt wurde. Dasselbe gilt vom Serumzusatz.

Das in der angegebenen Weise vorbereitete Herz wurde zunächst mit N-freier Ringerlösung oder Lockelösung gespeist, nach einiger Zeit wurde dann aus dem zweiten Behälter die N-haltige Nährlösung zugeleitet. Entnahme und N-Bestimmung erfolgten in der gleichen Weise wie oben angegeben. In der Mehrzahl der Fälle wurden außerdem Bestimmungen des Zuckergehaltes der Nährlösung vor und nach dem Durchfluß angestellt.

Wir konnten zunächst feststellen, daß Zusatz von Aminosäuren zur Nährflüssigkeit irgendeinen erkennbaren Einfluß auf den Verbrauch von Traubenzucker nicht ausübte, etwa derart, daß der Zuckerverbrauch herabgedrückt wurde. Dagegen konnte, wenn auch nicht regelmäßig, so doch in zahlreichen Fällen, festgestellt werden, daß die Nährlösung nach der Passage durch das Herz deutlich weniger Stickstoff enthielt wie vorher; es war demnach also Stickstoff vom Herzen retiniert worden. Die Menge des zurückgehaltenen Stickstoffes ist nicht sehr erheblich und bei den einzelnen Versuchen schwankend; jedenfalls liegt der ermittelte Wert für den N-Verlust der Nährflüssigkeit nach der Herzpassage außerhalb der Fehlergrenze. Zweifelhafte Fälle sind hier nicht angeführt. Es ist hier auch noch zu bemerken, daß in den Fällen, bei denen vom Herzen Kreatin- bzw. Kreatinin in meßbarer Menge ausgeschieden wurde, der Kreatin-Kreatinin-Stickstoff von dem ermittelten Gesamtstickstoff in Abzug gebracht werden müßte, wodurch sich mitunter ein nicht unwesentlich höherer Wert für den vom Herzen retinierten Stickstoff ergeben würde[1]). Bei unseren in Tabelle 3 aufgeführten Beispielen ist das nicht geschehen.

Die Tatsache nun, daß der Stickstoff retiniert wird, läßt ausschließen, daß etwa der N-haltige Bestandteil der Nährlösung zu dynamischen Zwecken verwandt wird, oder aber, daß die Aminosäuren, woran man auch denken könnte, zum Glykogenaufbau verwandt würden; in beiden Fällen würde die N-haltige Komponente der Aminosäuren ausgeschieden werden müssen, so daß ein N-Verlust

1) 10 mg Kreatinin = 3,7 mg N.

in der Nährlösung nicht zustande käme. Der gespeicherte Stickstoff muß also anderen Zwecken dienen. Nun hatten sich bei früheren Versuchen[1]) anscheinend Beziehungen zwischen mechanischer Tätigkeit des Herzens und N-Retention ergeben, insofern, als vom künstlich zum Stillstand gebrachten Herzen zwar, wie erwähnt, mitunter Zucker verbraucht wird, nie aber Stickstoff gespeichert wurde. Wir schlossen daraus, daß der gespeicherte Stickstoff zum Ersatz des durch Abnutzung zugrunde gegangenen Zellenmaterials verwandt wurde. Nun hat sich zwar die erwähnte Feststellung, daß vom stillstehenden Herzen kein Stickstoff retiniert wird, bei späteren Versuchen im großen und ganzen bestätigt, wenigstens insofern, als die bisweilen auch bei stillstehenden Herzen gefundene N-Retention stets sehr geringfügig war, so daß der ermittelte N-Verlust der Nährlösung möglicherweise noch im Bereich der Fehlerquellen lag; trotzdem können wir die oben erwähnte Deutung, die Verwendung des retinierten Stickstoffes betreffend, nicht in vollem Maße aufrecht erhalten, und zwar aus folgendem Grunde: Mitunter war nämlich die vom Herzen retinierte N-Menge so erheblich, daß mit einer anderen als der früher angenommenen Verwendung gerechnet werden muß; wir verweisen als Beispiel hierfür auf Fall 10 der Tabelle 3, wo für die in der Stunde gespeicherte Stickstoffmenge ein Wert von 163 mg errechnet wurde. Zwar handelt es sich hier um das Herz eines Tieres, daß durch Hungertage und Phloridzininjektionen vorbehandelt war, aber ähnlich hohe Werte lassen sich auch bei manchen Normalherzen aus der erheblichen prozentualen Abnahme des N-Gehaltes der Nährlösung wenigstens vermuten, wenn auch die in der Stunde gespeicherte N-Menge nicht errechnet wurde (vgl. z. B. Fall 2 und 6 der Tabelle 3). Die Möglichkeit einer anderweitigen Verwendung des retinierten Stickstoffes liegt in der Tat vor; es könnte nämlich sein, daß der retinierte Stickstoff vom Herzen als »Depotstickstoff« gestapelt wird, um später zum Aufbau N-haltigen Reservematerials Verwendung zu finden, das im Bedarfsfalle zu energetischen Zwecken herangezogen wird. Daß dieses mitunter der Fall ist, und zwar nicht nur bei Herzen vorbehandelter Tiere, ist oben gezeigt worden. Unentschieden bleibt dabei zunächst die Frage, in welcher Form der Stickstoff gespeichert wird, ob etwa die Aminosäuren als solche zu späterer Verwendung liegen bleiben oder aber, ob der Stickstoff in anderer Form deponiert wird. Etwas Bestimmtes läßt sich zurzeit hierüber noch nicht sagen.

---

1) Kongreß für innere Medizin 1922.

Wir haben weiterhin zu ermitteln versucht, welche Faktoren maßgebend sind für eine Speicherung von Stickstoff, insbesondere, ob etwa Herzen von Hunger- bzw. Hungerphloridzintieren gesetzmäßig mehr Stickstoff retinieren, wie Herzen nicht vorbehandelter Tiere. In der Tabelle 3, Fall 7—10, sind einige Beobachtungen zusammengestellt. Es ließ sich nicht feststellen, daß von Hunger- bzw. Hungerphloridzinherzen gesetzmäßig mehr Stickstoff retiniert wurde, wie von Normalherzen, wenn sich auch mitunter bei den ersteren auffallend hohe Werte gespeicherten Stickstoffes fanden (vgl. Fall 10 der Tabelle 3). In zahlreichen, in der Tabelle nicht aufgeführten Fällen wurde kein Stickstoff retiniert. In anderen Fällen wieder wurde, wie bereits erwähnt, Stickstoff ausgeschieden, ohne daß im Einzelfall sich die hierfür maßgebenden Bedingungen feststellen lassen. Der jeweilige Vorrat an Reservematerial dürfte hier von Einfluß sein.

Tabelle 3.

Nr.	Protokoll Nr.	N-Gehalt in mg% vor	N-Gehalt in mg% nach	Lösung	Bemerkungen
1	16	30,8	27,2	Locke + 0,1% Glykokoll	—
2	18	54,0	47,0	» + 0,3% »	—
3	25	59	55,3	Ringer + 0,3% »	—
4	26	59,2	54,9	» + 0,3% »	—
5	35	23,1	19,9	» + 0,1% »	7 mg% Kreatin bzw. Kreatinin
6	47	124,2	118,3	» + (Pferde)-Serum 1:10	—
7	20	45	39,8	Locke + 0,3% Glykokoll	Hund, 2 Hungertage
8	22	59,5	56	Ringer + 0,2% Glykokoll + 0,2% Alanin + 0,1% Leuzin	8 mg% Kreatin- bzw. Kreatinin. 2 Hungertage
9	37	18,2	14	Locke + 0,1% Glykokoll	2 Hungertage
10	40	24,9	17,2	Normosal + 0,1% Zucker + 0,1% Glykokoll	Hund, 5 Hungertage + Phloridzininjektionen. N-Retention pro Stunde: 163 mg

Wo Angaben fehlen, handelt es sich um Kaninchenherzen; Fall 1—6: N-Retention bei Normalherzen, Fall 7—10: bei Hunger- bzw. Hungerphloridzinherzen.

Kreatin, Kreatinin.

Wir fügen hier anhangsweise einige Worte über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel an; die quantitative Bestimmung des Kreatin-

Kreatinins erwies sich schon deswegen als nötig, um ausgeschiedenen Stickstoff eventuell als Kreatin-Kreatininstickstoff identifizieren zu können[1]). Wir wiesen oben bereits darauf hin, daß durch diesen ein Verbrauch N-haltiger Substanz durch das Herz vorgetäuscht, andererseits ein Ansatz von Stickstoff verschleiert werden kann.

Eine Kreatin-Kreatininausscheidung durch das überlebende Herz findet nicht regelmäßig statt. Häufig fehlt sie ganz. War sie nachweisbar, so schwankte sie bei unseren Versuchen erheblich, zwischen Spuren und 12 mg auf 100 ccm Ausgangsmaterial berechnet, dabei ergaben sich keine nachweisbaren Beziehungen zwischen mechanischer Tätigkeit und Menge ausgeschiedenen Kreatin-Kreatinins, etwa derart, daß diese bei kräftig schlagenden Herzen erheblich, bei schwach schlagenden gering war. Besonders hervorzuheben ist der freilich nur zweimal beobachtete Befund, daß auch vom künstlich zum Stillstand gebrachten Herzen Kreatin-Kreatinin in nicht unerheblicher Menge (5 bzw. 9 mg $^0/_0$) ausgeschieden wurde.

Schlußbetrachtungen.

Durch unsere Untersuchungen wird gezeigt, daß für das Warmblüterherz nicht nur der Traubenzucker und das Glykogen als Energiespender in Betracht kommen; aller Wahrscheinlichkeit nach werden neben den Kohlehydraten auch fettartige und sicher, wenigstens mitunter, auch N-haltige Substanzen zu energetischen Zwecken herangezogen; für letztere Annahme wurden beweiskräftige Befunde beigebracht. Und zwar gilt dies nicht nur für Herzen von Tieren, die durch Hungertage und Phloridzininjektionen glykogenfrei, bzw. glykogenarm gemacht waren, sondern auch, wenn wohl auch nur ausnahmsweise, für Herzen nicht vorbehandelter Tiere. Neu ist ferner die Feststellung, daß vom überlebenden Herzen vom normalen sowohl, wie vom Hungerphloridzinherzen, der Nährlösung zugesetztes N-haltiges Material als Depotstickstoff gespeichert werden kann, wahrscheinlich, um im Bedarfsfalle zu energetischen Zwecken Verwendung zu finden; ein Teil des gespeicherten stickstoffhaltigen Materials wird wohl auch zum Ersatz für das bei der Tätigkeit des Herzens zugrunde gegangene Zellmaterial verwandt.

Kreatin bzw. Kreatinin wird vom Herzen in wechselnder Menge ausgeschieden. Irgendwelche gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Menge ausgeschiedenen Kreatin-Kreatinins und mechanischer Tätigkeit bestehen ebensowenig, wie zwischen mechanischer Tätigkeit und Zuckerverbrauch.

---

1) Bestimmung nach Folin; die Kurve wurde von uns geaicht.

Es liegt nahe, die am überlebenden Warmblüterherzen gefundenen Resultate auf die Stoffwechselvorgänge des quergestreiften Muskels überhaupt zu übertragen. Inwieweit das zulässig ist, vermögen wir noch nicht zu sagen; unsere Untersuchungen in dieser Richtung sind noch nicht abgeschlossen. Denkbar wäre es immerhin, daß für den Stoffwechsel des Herzmuskels besondere Gesetze gelten. Zu untersuchen bleibt ferner, inwieweit die festgestellten Ergebnisse auch für Herzen gelten, die unter abnormen Bedingungen arbeiten; bisher wurden Untersuchungen in dieser Richtung nur an glykogenfreien, bzw. glykogenarmen Herzen angestellt. Über die Ergebnisse ist im vorhergehenden berichtet. Weitere Untersuchungen sind bereits im Gange. Sie bleiben einer späteren Mitteilung vorbehalten.

Literatur.

1. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 68 und 69; Zentralbl. f. Physiologie Bd. 27, S. 1114; Pflügers Arch. Bd. 68; Zeitschr., f. phys. Chemie Bd. 68. — 2. Pflügers Arch. Bd. 141, 147 und 148. — 3. Ebenda Bd. 158. — 4. Ebenda Bd. 148. — 5. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80. — 6. Zeitschr. f. allg. Phys. Bd. 3; Zentralbl. f. Phys. Bd. 21, S. 831. — 7. Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1882. — 8. Starling und Evans, Journ. of Phys. Bd. 49; Verzar und Feyes, Bioch. Zeitschr. Bd. 53; Verzar, Ebenda Bd. 66; Porges und Salomon, Ebenda Bd. 27; Porges, Ebenda Bd. 27; Griesbach, Ebenda Bd. 50; Forschbach und Schäfer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 82; Loewi, Therap. Monatshefte Bd. 32. — 9. Vgl. hierzu Hermann, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, Berlin 1867; ferner: sein Archiv Bd. 1 und 10; Frentzel, Pflügers Arch. Bd. 68; Nasse, Hermanns Handbuch Bd. 1; die Arbeiten von Voit in der Zeitschr. f. Biologie; Zuntz, Oppenheimers Handbuch d. Bioch. Bd. 4, S. 1; O. Frank, Ergebnisse d. Phys. Bd. 3, S. 2; Barcroft, Ebenda Bd. 7; Hill, Ebenda 1916; v. Frey, Nagels Handbuch Bd. 4; v. Fürth, Probleme I; u. a.

VII.

Aus der Medizinischen Klinik in Bonn.

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der progressiven Anämie als Folge von Schwangerschaft.

Nebst Bemerkungen zur vergleichenden Pathologie und Klinik der Biermer-Ehrlich-Anämie überhaupt.

Von

Prof. C. Hirsch und Dr. Rüppel.

(Eingegangen am 29. XII. 1922.)

Schon Lebert hat an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen schwerer Anämie und Gravidität gedacht.

Das Interesse der Klinik für diese Frage wurde aber vor allem durch die bekannte Arbeit Gusserows geweckt.

Gusserow beschrieb 1871 fünf Fälle von hochgradiger Anämie Schwangerer aus der Züricher Klinik. Entsprechend dem damaligen Stande der Hämatologie fehlt jeglicher histologische Blutbefund. Bei einem der Fälle wird als Blutbefund registriert: »Ähnlichkeit mit dünnem Kaffee«. (Hämolyse?)

Birch-Hirschfeld hat dies später auch im Sinne einer Hämolyse gedeutet. Nach den Feststellungen Naegelis soll die »echte« Graviditätsanämie aber dem Typ Biermer-Ehrlich entsprechen, d. h. es handelt sich in erster Linie um eine Knochenmarksaffektion; die Hämolyse gilt ihm dabei als ein unspezifisches Symptom.

Als typischer Blutbefund ist daher nach Naegeli anzusehen: Embryonaler Typ der Erythropoese; viele Megalocyten, großes Volum der roten Blutzellen, hoher Färbeindex, Hb.-Reichtum der Zellen, Abnahme der Zahl der Leukocyten, insbesondere der sogenannten myeloischen Formen, der Neutrophilen und Monocyten, typische Megaloblasten. Der Nachweis vieler Megalocyten soll nach ihm schon ausreichend sein für die Differentialdiagnose gegenüber anderen Anämien, insbesondere der hämolytischen mit ihren abnorm kleinen roten Blutkörperchen.

Nach der Veröffentlichung Gusserows stellte Eichhorst in seiner Monographie 29 gleichfalls in Zürich beobachtete Fälle zusammen (1878). Interessanterweise stammen auch die meisten Fälle Naegelis und seiner Schüler aus der Züricher Gegend.

Bei der Betrachtung der Kasuistik fällt also zunächst auf: die außerordentliche Seltenheit der Fälle und ihr Auftreten in bestimmten Gegenden. Auch bei Durchsicht der von Naegeli zusammengestellten Literatur erscheinen regionäre Verhältnisse von Bedeutung.

Das ist auch schon Lazarus aufgefallen und er beruft sich dabei auf das Zeugnis sehr erfahrener Geburtshelfer und Hämatologen. So haben Ahlfeld, Franz, ferner Türk, Lazarus u. a. nie einen hierhergehörigen Fall beobachtet[1]).

Dem Einwande, daß die große Seltenheit der Fälle mehr für ein zufälliges Zusammentreffen spreche, begegnen die Ausführungen Naegelis mit dem Hinweise, daß — in einzelnen Fällen ein zufälliges Zusammentreffen zugestanden — für einen ursächlichen Zusammenhang vor allem die Tatsache einer wirklich rezidivfreien Heilung nach der Entbindung spreche (vier Fälle seiner eigenen Beobachtung). Ferner könne eine neue Gravidität ohne Wiedererkrankung verlaufen. »Es verhält sich also mit der Heilung genau so wie bei Bothriocephalus«. Mit der Beseitigung des ursächlichen Momentes ist die Dauerheilung möglich.

Im Gegensatz hierzu erfolge bei der sogenannten kryptogenetischen perniziösen Anämie nie Dauerheilung, sondern höchstens Remission.

Die Graviditätsanämien entstehen oft schon vom 7. Monat an. Sie können rasch sehr hochgradig werden. Manchmal löst aber auch erst die Geburt besonders schwere Erscheinungen aus. Naegelis Schüler, Meyer-Rüegg, betont dabei als besonders charakteristisch die Leichtigkeit der Geburt und den meist sehr unbedeutenden Blutverlust.

Von dem Kriterium der sicheren Heilung nach Beendigung der Gravidität ausgehend will Naegeli die Fälle der gesamten Literatur beurteilt wissen. So scheidet er in seiner eigenen Kasuistik einen Fall aus der Gruppe der »echten Graviditätsanämie« auf Grund der bleibenden Megalocytose aus (Fall 7 seiner Arbeit im Deutschen Archiv für klinische Medizin 1917, Bd. 124, S. 257).

Der Fall hatte nach Entfernung des abgestoßenen Kindes durch sectio caesarea eine weitgehende Remission für bis jetzt (Datum seiner

---

1) Die zusammenfassende Arbeit von Esch, Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäk. Bd. LXXIX, S. 1 ff. kam uns erst bei der Korrektur zur Kenntnis. Esch beobachtete zwei Fälle vom Perniciosatyp.

Publikation) $4^1/_2$ Jahre erreicht (Hb. 105, R. 4,3), »aber die Megalocytose bleibt und mein neuester Befund ist (27. II. 1918): Hb. 96, R. 3,574, F. J. 1,29, L. 7283, H = 4,3. Ich halte diese Beobachtung daher nicht für eine perniziöse Anämie, ausgelöst durch die gleichen Verhältnisse der Gravidität wie bei den anderen acht Fällen, sondern für eine zufällig in der Gravidität sich zeigende kryptogenetische perniziöse Anämie mit Arsenremission«.

Die Remissionen in der Klinik der kryptogenetischen Biermerschen Anämie haben bekanntlich vielen ebenso phantasiereichen wie »erfolgreichen« Therapeuten bei vorzeitiger Veröffentlichung ihrer »Heilungen« manchen Schabernack gespielt, an den sie später nicht gerne erinnert sind. Der Wunsch ist auch auf diesem Gebiete häufig der Vater des Gedankens. Immerhin haben wir in neuester Zeit mit der von Neißer (Stettin) inaugurierten Methode des Arsenstoßes (sehr große Arsendosen) so überraschende Besserungen gesehen, daß wir auf die »Dauererfolge« sehr gespannt sind.

Jedenfalls übertrifft die Neißersche Methode unsere seitherige Therapie hinsichtlich der Raschheit des Erfolges (Remission?) ganz wesentlich. Sie erscheint sorgfältiger Nachprüfung wert.

Unter den »allein sichergestellten« Ursachen der Biermer-Anämie wird neben dem Bothriocephalus und der Gravidität bekanntlich auch die Lues angeführt. Auch hier gilt der Satz: »cedit causa, cedit morbus«. Zweifellos ist man aber bei der Heranziehung der Lues als ursächliches Moment vielfach zu weit gegangen, ganz abgesehen davon, daß gummöse Prozesse im Knochenmark das Blutbild beeinflussen können. Immerhin wird man bei früher oder noch Luetischen die Möglichkeit des Zusammenhanges anerkennen müssen, falls unter dem Einfluß einer antiluetischen Kur eine Dauerheilung erfolgt. Die Gruppe derartiger Fälle ist aber auch entschieden größer als die Zahl der sogenannten Graviditätsanämien!

Selbstverständlich wird man Fälle von Graviditätsanämie mit Lues bzw. Lues in der Anamnese ebenso kritisch beurteilen müssen, wie solche Fälle, bei denen von einer septischen Erkrankung die Rede ist.

In der Praxis kommen immer wieder Verwechslungen von sogenannter perniziöser Anämie mit Sepsis bzw. rekurrierender Endokarditis vor!

Es drängt sich uns unwillkürlich die Frage auf: Ist wirklich die Gravidität an sich eine einwandfrei anzuerkennende Ursache der Biermer-Anämie?

Wenn man die berühmte Gusserowsche Arbeit sorgfältig liest, kommen einem einige Zweifel.

In seinem Falle 1 handelte es sich um eine Frau, die zum siebenten Male gravid war. Sechs Schwangerschaften hatte sie normalerweise durchgemacht. Sie fühlte sich wohl bis Anfang April 1868, wo die ersten Kindsbewegungen der siebenten Gravidität fühlbar wurden.

Geburt im Juni 1868. Schon bei der Aufnahme »hochgradig anämisch«. 3 Tage nach der Gebut Exitus letalis!

Fall 3. Sechste Schwangerschaft! 30. IV. 1870: Ausstoßung eines 8 monatlichen Föts. 3 Tage nachher Tod.

Fall 4. Gebar neun Kinder! Die Geburten verliefen alle normal. Während der zehnten Gravidität zunehmende Anämie.

4. IX. 1870: Ausstoßung eines 8 Monatkindes.

5. IX. 1870: Tod.

Fall 5. Erste Gravidität im 5. Monat. Mit hochgradiger Anämie eingeliefert. Entbindung am 11. XI. 1870. Tod am 16. XI. 1870.

Bei keinem dieser Fälle trifft das Naegelische Kriterium »Dauerheilung nach der Entbindung« zu! Alle sind nach der Beendigung der Gravidität gestorben! Möglicherweise spielte bei dem letalen Ausgang die damals allgemein angewandte Bluttransfusion eine Rolle, deren so oft verhängnisvolle Folgen (infolge mangelhafter Technik) Ernst von Bergmann in seiner berühmten Arbeit: »Über die Schicksale der Bluttransfusion« uns so eindringlich geschildert hat. Heute ist dies ja anders geworden.

Da ferner — wie gesagt — alle näheren hämatologischen Angaben, dem damaligen primitiveren Stande der Blutforschung entsprechend, fehlen, so ist mit der Kasuistik dieser, die spätere Forschung so sehr anregenden Arbeit Gusserows, eigentlich gar nichts Exaktes anzufangen.

Da aber auch die spätere Forschung trotz der großen Seltenheit der Fälle an dem ursächlichen Zusammenhang festhalten zu müssen glaubte, war zu untersuchen, wie dieser Glaube begründet wurde.

Die Naegelische Begründung kennen wir. Die Gusserowsche Begründung läßt völlig außer Diskussion, warum sieben, ja neun Graviditäten ohne jede Blutschädigung verliefen und warum bei der achten bzw. zehnten sich die Erscheinungen einer schweren Anämie ausbildeten.

Diese Tatsache mußte doch eigentlich zu der Vermutung führen, daß nicht die Gravidität allein, sondern noch ganz besondere, zunächst nicht übersehbare Bedingungen das Krankheitsbild hervorrufen. Dafür spricht ja auch ohne weiteres die Seltenheit der Fälle gegenüber der Häufigkeit der Gravidität. Gewiß erkranken auch durchaus nicht alle Bothriocephalusträger an perniziöser Anämie; prozentualiter ist aber die Zahl der Erkrankungen bei diesen doch weit häufiger. Hierüber kann kein Zweifel bestehen. Andererseits spricht das familiäre Auftreten von Bothriocephalus-Anämie für die Bedeutung einer besonderen konstitutionellen Disposition. In seinem Referat »Über schwere anämische Zustände« (XI. Kongreß für innere Medizin 1892) dachte Birch-Hirschfeld an eine »Blutschädigung durch Zerfallsprodukte aus der Plazenta«. Er sagt aber ausdrücklich, es müssen dabei doch noch ganz besondere Verhältnisse vorliegen angesichts der großen Seltenheit der Fälle.

Besteht in diesen nun eine abnorme Resorption?

Auch Martius dachte an eine besondere konstitutionelle Anlage.

Die Vorstellung Birch-Hirschfelds haben sich die meisten Forscher zu eigen gemacht, obgleich sie natürlich nichts weniger als eine befriedigende Erklärung ist. Wenn manche die ganze Frage mit der Annahme »hämolytisch wirkender Stoffe« als abgetan betrachten möchten, so kommen wir mit dieser Hypothese hier auch nicht weiter. Die Biermer-Ehrlich-Anämie ist — wie gesagt — vor allem die Folge einer Giftwirkung auf das Knochenmark. Die Hämolyse erscheint als unspezifisches Symptom von sekundärer Bedeutung dabei. Daher hat die sogenannte Graviditätsanämie im engeren Sinne wohl auch nichts mit den Brauerschen Fällen (Hämoglobinämie und Ikterus bei Gravidität) zu tun.

Wir suchten daher die Beantwortung unserer Fragen experimentell anzupacken. Sind in der Plazenta und im Föt wirklich Substanzen enthalten, die, direkt in die Blutbahn oder in die Bauchhöhle gebracht, nachweisbare Blutschädigung verursachen?

Wir gingen in folgender Weise vor:

Trächtigen Kaninchen (in den verschiedensten Stadien der Trächtigkeit) wurde unter strengster Asepsis der trächtige Uterus exstirpiert. Keines der so von uns operierten Tiere trug eine septische Infektion davon. Alle blieben gesund.

Aus dem so gewonnenen Uterusinhalt (Föten + Plazenta) wurde völlig aseptisch ein Preßsaft gewonnen, der in einem Falle dem operierten Kaninchen, in den anderen Fällen gesunden Kaninchen, intravenös bzw. auch in die Bauchhöhle injiziert wurde. In einzelnen Fällen vorhergehende oder gleichzeitige Anämisierung durch »Aderlaß«.

Wiederholte, genaue Blutuntersuchungen vor und nach den Injektionen.

Wir lassen unsere Versuchsprotokolle folgen.

Versuch 1.

Kaninchen Nr. 1. Gewicht am 26. IV.: 2500 g.

Datum	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
26. IV.	5,5	6400	78	Neutr. 21, Ly. 75, EO. 4, Mastz. —	Rotes Blutbild ohne patholog. Befund.
10. V.	5,9	6400	80	» 23, » 73, » 2, » 2	Rotes Blutbild ohne patholog. Befund.
11. V.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	12^h 30′ p. m. 10 ccm Preßsaft von Föten und Plazenta in die Bauchhöhle injiziert.
11. V.	4,5	9300	—	» —, » —, » —, » —	—

Datum	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
Abends 12. V.	4,45	6400	72	Neutr. 57, Ly. 39, EO. 2, Mastz. 2	Rotes Blutbild ohne pathologischen Befund.
14. V.	4,72	6340	74	» 37, » 58, » 1, » 4	—
21. V.	5,25	6900	76	» 40, » 59, » —, » 1	—

Das rote Blutbild bleibt in der Form und Färbung der Erythrocyten völlig unverändert. Direkt nach der Injektion tritt eine vorübergehende Verminderung der Zahl ein. Die Leukocyten vermehren sich vorübergehend. Lediglich die polymorphkernig-neutrophilen Leukocyten. Nach einigen Tagen gleicht sich dieses Verhältnis aus: Völlig normales Blutbild.

Versuch 2.

Kaninchen Nr. 2. Gewicht 2200 g.

Datum	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
26. IV.	5,14	—	85	Neutr. 37, Ly. 60, EO. 2, Mastz. 1	—
10. V.	5,6	5300	86	» 33, » 64, » 2, » 1	—
11. V.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	7^h 00′ p. m. 10 ccm Preßsaft von Föten und Plazenta intravenös injiziert.
12. V.	5,3	5600	84	» 61, » 38, » 1, » —	—
14. V.	3,26	6720	68	» —, » —, » —, » —	—
16. V.	—	—	—	» 45, » 51, » 1, » 3	—
17. V.	5,01	4150	—	» 50, » 48, » 1, » 1	—
21. V.	5,43	4960	—	» 39, » 61, » —, » —	—
1. VI.	4,8	8580	90	» 32, » 64, » 2, » 2	—
2. VI.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	Zwecks Anämisierung aus der Karotis (40 ccm) Blut entnommen.
3. VI.	4,6	18000	67	» 46, » 52, » 2, » —	—
bis 6. VI.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	Aus der Ohrvene täglich 10 ccm Blut entnommen.
vom 8. bis 10. VI.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	Täglich 2—3 ccm Blut entnommen, rasch weitergehende Abnahme der Erythrocyten; baldige Regeneration; keine Megalocyten.

Datum	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
10. VI.	3,2	12000	58	Neutr. 60, Ly. 39, EO. 1, Mastz. —	—
14. VI.	4,1	8000	68	» 54, » 44, » 1, » 1	—
18. VI.	4,4	7600	70	» 51, » 48, » 1, » —	—

Exitus. Bei der Sektion findet sich nichts besonderes an den Organen. Nach der Preßsaftinjektion findet eine rasch vorübergehende Verminderung der roten Blutkörperchen statt. Herabsetzung des Hämoglobingehaltes. Vermehrung der Neutrophilen bei Verminderung der Lymphocyten. Keinerlei histologische (bzw. färberische) Veränderung im Bilde der roten Blutkörperchen.

Versuch 3.

Kaninchen 116. Gewicht: 2300 g.

Datum	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
11. VII.	6,1	4500	62	Neutr. 49, Ly. 48, EO. 1, Mastz. 2	—
12. VII.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	40 ccm Blut aus der Halsvene entnommen.
13. VII.	5,6	4,3	58	» 51, » 45, » 1, » 3	—
bis 16. VII.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	Täglich 10 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen.
Vormittags 17. VII.	5,17	—	55	» —, » —, » —, » —	—
Nachmittags 17. VII.	5,4	5200	56	» 68, » 30, » —, » 2	12 ccm Preßsaft von Föten und Plazenta intravenös injiziert.
19. VII.	5,53	4930	46	» 46, » 51, » 1, » 2	—
22. VII.	5,5	4700	48	» —, » —, » —, » —	—
26. VII.	5,0	4800	56	» 39, » 61, » —, » —	—

Vorher wiederholte Blutentnahme, um die »Disposition« zu erhöhen. Preßsaftinjektion auf Erythrocyten keinerlei Einfluß (keine Megalocyten), auch weißes Blutbild außer vorübergehender Leukocytose mit Vermehrung der neutrophilen Polymorphkernigen nichts Abnormes. Keinerlei »perniziöse« Veränderungen.

Versuch 4.

Kaninchen Nr. 3. Gewicht am 26. IV.: 1510 g, am 21. V.: 1480 g.

Datum	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
26. IV.	5,6	5400	80	Neutr. 46, Ly. 54, EO. —, Mastz. —	—
10. V.	6,3	5800	82	» 44, » 55, » 1, » —	—
11. V.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	10 ccm Preßsaft von Föten und Plazenta in die Bauchhöhle injiziert.
Abends	5,7	7600	80	» —, » —, » —, » —	—
12. V.	4,98	4760	78	» 42, » 55, » 1, » 2	—
14. V.	5,2	8500	78	» 41, » 56, » 2, » 1	—
17. V.	7,3	6840	82	» 40, » 58, » 2, » —	—
21. V.	5,2	8650	80	» 42, » 56, » 2, » —	—

Leukocytose nach Injektion; rote Blutkörperchen unbeeinflußt.

Versuch 5.

Schwangeres Kaninchen. Gewicht am 10. V.: 4100 g, am 23. V.: 3010 g.

Datum	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin in %	Blutbild in %	Bemerkungen
10. V.	5,43	4600	78	Neutr. 43, Ly. 56, EO. 1, Mastz. —	—
11. V.	—	—	—	» —, » —, » —, » —	Totalexstirpation d. Uterus mit sechs Embryonen. Injektion von 10 ccm Preßsaft von Föten und Plazenta intravenös (dem vorher trächtigen Tier selbst).
Abends 11. V.	5,3	4320	—	» —, » —, » —, » —	—
12. V.	4,07	7820	74	» 61, » 36, » 2, » 1	—
14. V.	5,74	6880	76	» 55, » 43, » —, » 2	—
17. V.	4,4	8960	—	» 40, » 59, » —, » 1	—
21. V.	5,5	6700	80	» 44, » 56, » —, » —	—

Normale rote Blutkörperchen. Völlig normales Blutbild abgesehen von bald wieder abklingender, passagerer Leukocytose.

Bei der gegenwärtigen »Tiernot« war es leider nicht möglich, die Reihe unserer Versuche bzw. die Zahl der Injektionen beim

Einzeltier zu vergrößern. Immerhin erscheinen uns die gewonnenen Resultate einer Mitteilung wert, da sie zweifellos einer gewissen grundsätzlichen Bedeutung nicht entbehren. Bei dem gegenwärtigen Stande der Lehre von der perniziösen Anämie erscheint ja jede über den »Blutstatus« hinausgehende Feststellung um so mehr von Bedeutung, als die Blutdiagnostik mit ihrer rein morphologischen Begriffsbestimmung auf einen »toten Punkt« geraten zu sein scheint. Wir kommen sicher weiter durch experimentelles Angreifen des Problems, wie dies in neuester Zeit vor allem Seyderhelm in seinen interessanten Untersuchungen erstrebt.

Wenn er hinsichtlich der Graviditätsanämie meint: »Es ist heute ausgeschlossen, über den eigentlichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Gravidität und perniziöser Anämie eine sichere Vorstellung zu gewinnen. Es muß auch hier wiederum analog wie im Beispiel der Lues auf die theoretisch ebensogut vorstellbare Möglichkeit hingewiesen werden, daß auch die Gravidität eventuell nicht als direkte Giftquelle in Betracht kommt, sondern vielleicht beim konstitutionell minderwertigen Weibe indirekt — vielleicht auch hier auf dem Wege über eine Achylie? — eine in der Darmwand lokalisierte Schädigung setzt«, so können wir dieser Auffassung zustimmen — bis auf die hypothetische — »Darmwandschädigung«.

Die Erwartung, im Embryo- bzw. Plazentarsaft Stoffe zu finden, die blutschädigend wirken, ist vorerst durch das Ergebnis unserer Versuche enttäuscht worden.

Dieses negative Ergebnis darf uns aber nicht veranlassen, uns nun hinsichtlich der Graviditätsanämie auf den alten Hunterschen Standpunkt zu stellen, daß alles »Böse«, d. h. Toxische, bei der perniziösen Anämie aus dem Magen-Darmkanal stammt.

Diese alte Huntersche Magen-Darmhypothese haben sich — trotz der bekannten Mißerfolge der Grawitzschen Lehre — viele Forscher der Gegenwart zu eigen gemacht. Wenn Naegeli sie völlig ablehnt, geht er wahrscheinlich zu weit. Sie kann aber sicher nicht als befriedigende Erklärung aller sog. kryptogenetischen Fälle angesehen werden. Injektionsversuche mit Substanzen des Darminhaltes bzw. mit Auslaugungen der Darmwand und Drüsen sind hier unseres Erachtens ebensowenig spezifisch beweisend, wie viele Versuche in der sog. Proteinkörpertherapie hinsichtlich des »umstimmenden Fiebers«.

Bier hat sehr drastisch aber auch sehr richtig einmal gesagt, man kann »irgendeinen Dreck« einspritzen, um eine fieberhafte Reaktion zu erzielen. Und so wirkt eben auch sehr vieles im Experiment »blutschädigend«.

Für unsere Betrachtungsweise war es aber gerade sehr bemerkenswert, daß wir mit dem Preßsaft aus Föt und Plazenta nicht die geringste Blutschädigung erzielten.

Die Dinge sind also auch hier wieder viel komplexer, als die »Darm-Gifthypothesen« zunächst ahnen lassen.

Nachdem man mit sehr zweifelhaftem Erfolg im Verfolgen »intestinaler Gifthypothesen« den Dickdarm ausgeschaltet hatte, suchte man die Giftquelle im Dünndarm. Wenn nun Seyderhelm die Brücke des Verständnisses für die Beziehungen zwischen perniziöser Anämie und Gravidität auch im Dünndarm sucht, so fehlt dann doch für eine derartige Hypothese vorerst jede Begründung. Es ist eben lediglich eine Hypothese. Wir fragen: warum kommt perniziöse Anämie beim Ileotyphus, bei Dysenterie, Darmtuberkulose und bei brauner Atrophie des Darmes so gut wie garnicht vor?

Das Schicksal der zu früh verallgemeinerten und als Stütze der Hunterschen intestinalen Gifthypothese herangezogenen Oestrinhypothese muß auch hier zur Vorsicht mahnen!

Gerade die Tierpathologen (Hutyra und Marek) halten ja auch die Hypothese über die ätiologische Bedeutung der Gastrophiluslarven bei der infektiösen Anämie der Pferde für unhaltbar. Sie weisen darauf hin, daß trotz der fast allgemeinen Verbreitung der Gastrophiluslarven infektiöse Anämie nur in eng umgrenzten Bezirken, ferner aber auch in Gegenden, wo Gastrophiluslarven überhaupt nicht vorkommen — wie Ekvall für Nordschweden zeigte — auftritt. (Auch die Gravidität ist allgemein verbreitet! Und die meisten Fälle von Graviditätsanämie stammen aus der Züricher Gegend, die zugleich eine Bothriocephalusgegend ist!)

In Deutschland kommt die Pferdeanämie besonders in der Augsburger Gegend vor. Daher die Bezeichnung Augsburger Krankheit. Möglicherweise spielen da doch konstitutionelle Momente (Schlag, Inzucht) mit hinein.

Carré und Vallée fanden bei ihren erkrankten Pferden fast nie Gastrophilus; Wuth sah bei seinen Tieren überhaupt keine.

Ferner wird im Gegensatz zu dem hitzebeständigen Oestrin das Virus der infektiösen Anämie bereits bei 58° C zerstört. Van Es, Schalk und Klempin konnten mit Gastrophiluslarvenauszügen ein mit der infektiösen Anämie übereinstimmendes Krankheitsbild nicht erzeugen, sondern nur eine vorübergehende, allerdings schwere Anämie mit erhöhtem F. I. und Fieber, die sich aber nicht weiter übertragen ließ.

Ganz ähnliches beobachteten van Es und Schalk interessanterweise auch nach Einspritzung von Auszügen anderer tierischer Schmarotzer (Ascaris megalocephala, Toxascaris limbata, Belascaris marginata, Dipylidium canis, Taenia senata).

Ferner wurden im Experiment den Seyderhelmschen ähnliche Befunde von Stroh bei anämischen Pferden festgestellt nach Einspritzung von Auszügen von in Südbayern gefundenen Bandwürmern (Taenia perfoliata).

Van Es, Schalk und Klempin kommen zu dem Schlusse, daß die von Seyderhelm beschriebenen Erscheinungen wahrscheinlich anaphylaktischer Herkunft seien infolge Sensibilisierung der Tiere durch vorausgegangene Invasion der betreffenden Parasiten. »Mit Rücksicht auf die überaus starke Verbreitung der infektiösen Anämie in Lothringen, wo K. und R. Seyderhelm ihre Versuche ausgeführt haben, ist endlich auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die zu den Versuchen angekauften Pferde gesund erscheinende Virusträger oder die Gastrophiluslarven virushaltig sein konnten.«

Carré, Vallée, Ostertag, Marek und besonders auch die Erfahrungen der japanischen Kommission weisen auf ein filtrierbares Virus hin.

Also auch in der Tierpathologie sind die Verhältnisse komplexer, als man sie sich anfangs auf Grund der Hunterschen Darmhypothese dachte.

Uns erscheint jedenfalls der Begriff der »Graviditätsanämie« einer Revision bedürftig. Insofern es sich nicht doch um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, erscheinen regionäre bzw. konstitutionelle Momente von Bedeutung. Es müssen sehr wahrscheinlich eine Reihe anderer Bedingungen erfüllt sein, ehe die Gravidität »das Faß zum Überlaufen bringt«.

Sie wird aber keineswegs als die Hauptursache angesprochen werden dürfen bei der vorliegenden, sehr spärlichen Kasuistik.

Wir müssen vielmehr auch auf diesem Gebiete Konstellationspathologie im Sinne Tendeloos treiben. Ebensowenig wie wir von einer Maserntuberkulose reden, weil Masern Tuberkulose aktiv machen können, sollten wir von einer »Graviditätsanämie« sprechen.

Bei den Masern haben wir wenigstens eine Vorstellung, wie der tuberkulöse Prozeß aktiv d. h. ausgelöst wird; bei den wenigen exakt beobachteten Fällen von Biermer-Anämie während der Gravidität fehlt uns bis jetzt jegliche Vorstellung über die Pathogenese bzw. über die Rolle, die die Gravidität selbst dabei spielt.

Wie unsere Versuche zeigen, kommen wir hier keineswegs mit der Annahme einer Resorption »giftig wirkender« Substanzen des Föt bzw. der Plazenta allein aus. Es kann sich also nicht — analog der Darmhypothese — lediglich um eine »abnorme Durchlässigkeit« des graviden Uterus (bzw. der Plazenta) handeln, da die direkte Einführung des Preßsaftes in die Blutbahn garnicht toxisch wirkte. Die Schwangerschaft kann also wahrscheinlich in seltenen Fällen höchstens »Schrittmacher«, aber nicht die Ursache der Biermer-Ehrlich-Anämie sein!

Eine »Vergiftung vom Darm« aus als direkte Ursache der Biermer-Ehrlich-Anämie ist bis heute nur für die Bothriocephalus-Anämie einwandfrei erwiesen.

Literatur.

1. Birch-Hirschfeld, Über schwere anämische Zustände. XI. Kongreß f. innere Medizin 1892. — 2. Eichhorst, Die progressive, perniziöse Anämie. Leipzig 1878. — 3. Van Es, Harris und Schalk, North Dakota agr. exper. stat. 1911, Bd. 94 (Literatur); 1917, Bd. 125. Annales de l'Institut Pasteur 1918, Bd. 310 (zit. n. Hutyra u. Marek). — 4. Carré et Vallée, Rev. génerale 1906, Bd. 8, S. 593; 1907, Bd. 9, S. 113 (französ. Literatur), zit. b. Hutyra u. Marek. — 5. Ekvall, Sv. Veter. Tidsskr. 1895, Bd. 208; 1915, Bd. 97 (zit. bei Hutyra u. Marek). — 6. Gusserow, Arch. f. Gynäkologie 1871, Bd. 2. — 7. Hutyra und Marek, Spezielle Pathologie u. Therapie d. Haustiere, V. Aufl., 1920, Bd. 1, Jena, Fischer. — 8. Japanische Kommission Tokyo 1914 (zit. n. Hutyra u. Marek). — 9. Klempin, Zeitschr. f. Veterinärkunde, Berlin 1918, S. 59. — 10. Klieneberger und Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, Leipzig 1912. — 11. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin u. Leipzig 1919 (ausführl. Literatur). — 12. E. Neißer, Uber Arsenbehandlung bei perniziöser Anämie. Therapie d. Gegenwart 1922, Hft. 6. — 13. Ostertag, Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 1890. — 14. R. Seyderhelm, Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1922, Bd. 21 (Literatur). — 15. Vallée, Bulletin de la Societé centr. de méd. véter., Paris 1907, S. 526 (zit. n. Hutyra u. Marek).

VIII.

Aus dem Pharmako-therapeutischen Institute der Reichsuniversität Leiden.

Eine einfache Methode zur Demonstration des Pilokarpinbindungsvermögens von Kaninchenserum.

Von

L. Jendrassik.

(Eingegangen am 10. XII. 1922.)

Seit langem ist es bekannt, daß gewisse Tiere gegen bestimmte pflanzliche Gifte eine auffallend große Resistenz besitzen. Erst später wurde es nachgewiesen, daß das Blut des Kaninchens die Wirkung solcher Gifte hemmend zu beeinflussen vermag. Notwendigerweise ergab sich hieraus die Frage, inwieweit aus dieser Eigenschaft des Serums die natürliche Resistenz zu erklären sei.

W. Storm van Leeuwen wendete in seinen Studien über diese Erscheinung die Magnussche Darmmethodik an und zeigte, daß Pilokarpin (1) und Atropin (2), nachdem sie eine Zeit lang mit Kaninchenserum in Berührung gestanden sind, ihre Wirkung auf den überlebenden Dünndarmstreifen in hohem Grade einbüßen. In denselben Untersuchungen wurde auch nachgewiesen, daß hierbei keine Zerstörung des Alkaloides stattfindet, da durch geeignete Maßnahmen das Gift aus dem Serumgemische in vollwirksamer Menge zurückgewonnen werden kann. Nach Storm van Leeuwen weist dieser Umstand (im Verbande mit anderen Tatsachen) darauf hin, daß wir es hier mit einem, der Adsorption nahe verwandten Phänomen zu tun haben. Die Darmmethode ist in bestimmtem Grade eine quantitative. Es kann mit ihr bis zu einer gewissen Genauigkeit der inaktivierte Bruchteil der gesamten Alkaloidmenge ermittelt werden.

Das hier zu beschreibende Verfahren ist für quantitative Untersuchungen (wenigstens in seiner jetzigen Form) im allgemeinen nicht geeignet. Es bietet aber den großen Vorteil, daß es keine besonderen Instrumente erfordert und schnell ist, da gleichzeitig eine große Zahl von Experimenten ausgeführt werden kann.

Die Methode beruht auf einer Fällung des Pilokarpins mit Jod-Jodkalium. Mit diesem Reagens ist auch das im Serum gelöste Pilokarpin für sich niederzuschlagen, da die Eiweißstoffe erst durch eine weitaus größere Konzentration an Jod-Jodkalium mit niedergeschlagen werden. Die bindende Fähigkeit des Kaninchenserums wird mit dieser Reaktion dadurch nachgewiesen, daß das im Kaninchenserum gelöste Pilokarpin, wenn die Untersuchung nach Ablauf einer bestimmten Zeit erfolgt, durch Jod-Jodkalium nicht mehr gefällt werden kann.

Bei der Ausführung ist folgendermaßen zu verfahren: je 0,5 ccm Kaninchenserum werden in zwei oder mehreren Reagenzgläsern mit je 1,5 ccm einer $^2/_3$ ‰ Pilokarpin-Hydrochloridlösung versetzt (2 ccm enthalten daher 1 mg Pilokarpin). Fügt man jetzt aus einer Pipette oder Mikrobürette das 1 : 2 verdünnte Bouchardatsche Reagens hinzu (5 % Kaliumjodid und $2^1/_2$ % Jod in Wasser), so erhält man, wenn dies gleich nach Herstellung des Serum-Pilokarpingemisches erfolgt, mit 0,1—0,4 ccm des Reagenses den braunen aus Pilokarpinperjodid bestehenden Niederschlag. Man beobachtet dann deutlich eine Umwandlung der Lackfarbe der Lösung in eine Deckfarbe infolge der Niederschlagsbildung. Soll auch eine schwächere Bindung erkannt werden, so notiert man das Volumen der Reagenzlösung, das bis zum ersten Erscheinen des Niederschlages verbraucht wurde.

Derselbe Versuch wird nach Ablauf bestimmter Zeitintervalle mit dem Inhalt der übrigen Reagenzgläser ausgeführt. Bei Kaninchenserum erhält man nach Ablauf von $^1/_2$ Stunde gewöhnlich schon keinen Niederschlag: die Lösung behält ihre Lackfarbe, selbst nach Zusatz viel größerer Mengen Jod-Jodkaliumlösung. Das Eiweiß des Serums kann erst eine Trübung ergeben wenn mehr als 0,8 ccm Reagens zugefügt werden, gleichgültig ob Pilokarpin an- oder abwesend, gebunden oder nicht gebunden ist. Bei nicht bindenden Seren erscheint der Niederschlag nach $^1/_2$- bis mehrstündigem Stehen ebensogut wie in dem frischen Gemenge von Serum und Pilokarpin.

Bezüglich einiger Einzelheiten seien folgende Bemerkungen gestattet: Wenn die Bindung nur eine schwache ist, d. h. sich auf einen kleinen Teil der anwesenden Pilokarpinmenge beschränkt, so kann sich dies darin äußern, daß das zum ersten Erscheinen des Niederschlages nötige Volumen sich größer ergibt, als bei der frischen Lösung. In diesem Falle kann man den gebundenen Bruchteil annäherungsweise bestimmen, indem man mit Hilfe einer Reihe kleinere Pilokarpinmengen enthaltender Lösungen diejenige Pilokarpinkonzentration aufsucht, bei welcher, bis zum Erscheinen des Niederschlages ebensoviel Reagens verbraucht wird. In diesem Falle

ist also die Methode eine annähernd quantitative, deren Genauigkeit aber durch das nicht ganz scharfe Auftreten des Niederschlages sehr hinderlich beeinflußt wird. Wird das Pilokarpin stark gebunden, so daß kein Niederschlag zu erzeugen ist, so kann analoger Weise nur das Minimum des Bindungsgrades ermittelt werden.

In einer wässerigen Pilokarpinlösung erzeugt schon der erste Tropfen Jod-Jodkaliumlösung den Niederschlag. Der Umstand, daß bei in verdünntem Serum gelösten Pilokarpin nur durch mehr Reagens ein Niederschlag erhaltbar ist, rührt einfach davon her, daß das Pilokarpinperjodid in jedem Serum in bestimmtem Grade löslich ist. Diese Verbindung muß daher im Serum-Wassergemische in einer größeren Konzentration vorhanden sein, damit sie die Sättigungsgrenze überschreitend als Niederschlag erscheinen könne. Zur Herstellung dieser größeren Konzentration ist die größere Reagenzmenge notwendig.

Es wäre vorteilhaft, ein Reagens anzuwenden, welches einen in Serum unlösbaren Niederschlag mit Pilokarpin geben würde. Da aber nur solche Reagenzien für diese Reaktion brauchbar sind, die das Eiweiß viel schwächer als das Pilokarpin fällen, ist wahrscheinlich das Jod-Jodkalium das optimale Reagens.

Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Kalium-Quecksilberjodid, Kalium-Wismutjodid usw. wurden erprobt und unbrauchbar gefunden.

Das Ergebnis dieser Reaktion geht gut parallel mit den Beobachtungen am isolierten Katzendarm. Sera, die im Darmversuch eine schwache Bindung zeigen, binden auch gegen Jod-Jodkalium schwach. (Fast alle Kaninchensera zeigen aber eine starke Bindung.) Storm van Leeuwen und Szent-Györgyi (3) fanden, daß durch Zufügung geringer Mengen Äther zum Serum-Pilokarpingemisch die Bindungsfähigkeit des Kaninchenserums geschwächt, bzw. aufgehoben werden kann. Diese Erscheinung kann auch durch die beschriebene Fällungsreaktion nachgewiesen werden.

Sera solcher Tiere, die das Pilokarpin laut Ergebnis der Darmmethodik nicht, bzw. sehr schwach binden, zeigen auch chemisch untersucht keine (nur ausnahmsweise eine schwache) Bindung. Die Sera von:

Rind (12 Exemplare untersucht),
Schwein (7),
Pferd (8),
Katze (5)

konnten die Niederschlagsbildung auch nach mehreren Stunden nicht verhindern. Auch Menschensera (untersucht 21) binden gewöhnlich nicht (drei Ausnahmen!).

Etwas anders verhält sich Schafserum, bei welchem eine nicht unbeträchtliche Bindungsfähigkeit zu beobachten ist. Untersucht

man die Pilokarpinbindung mit Hilfe der Darmmethodik, so findet man durch Rinder-, Pferde-, Schweine- oder Katzenserum gewöhnlich eine sehr kleine, manchmal gar keine Beeinträchtigung der Wirkung des Pilokarpins auf den Darm. Kaninchenserum schwächt die Wirkung auf den $^1/_{15}$—$^1/_{100}$ Teil ab (so daß die Wirkung des im Gemische anwesenden Pilokarpins der Wirkung seines $^1/_{15}$—$^1/_{100}$ Teiles gleichkommt). Bei Schafserum fand man (gelegentlich noch nicht veröffentlichten Untersuchungen im hiesigen Institute) eine Abschwächung auf etwa $^1/_5$.

Untersucht man Schafserum mit Hilfe der beschriebenen Reaktion, so ist eine schwache Bindung nur nach 1—2 stündigem Stehen bei 37° wahrzunehmen. Diese schwache Bindungsfähigkeit kann aber auch schärfer nachgewiesen werden, wenn man eine geringe Pilokarpinkonzentration anwendet, und zwar anstatt der erwähnten $^2/_3$ eine $^1/_4$ $^0/_{00}$ige Lösung. (Diese gibt die Grenzkonzentration, bei welcher neben Serum noch ein gut sichtbarer Niederschlag entsteht.) Ist 0,5 ccm Schafserum mit 1,5 ccm $^1/_4$ $^0/_{00}$ Pilokarpin. HCl $^1/_2$ bis 1 Stunde bei 37° gestanden, so ist das Pilokarpin mit Jod nicht mehr fällbar.

Rinder-, Schweine-, Katzen- und Pferdeserum binden in dieser Zeit auch diese kleine Pilokarpinmenge nicht. Der Parallelismus zwischen Darmmethodik und Jodreaktion zeigt sich daher gut auch bei Schafserum.

Gelegentlich anderer, noch nicht veröffentlichter Untersuchungen über Pilokarpinbindung wurden im hiesigen Institute nach der beschriebenen Methode auch andere Alkaloide untersucht, die aber alle ein negatives Resultat ergaben.

Gegen einen allgemeinen Parallelismus der chemischen und biologischen Methoden spricht das negative Resultat mit Atropin, dessen Inaktivierung durch das Kaninchenserum als erwiesen betrachtet werden muß. Die Erklärung dieses interessanten Unterschiedes könnte vielleicht darin gesucht werden, daß zwar das Atropin vom Kaninchenserum gebunden wird, die Bindung aber so erfolgt, daß nur die Giftwirkung, nicht aber das Entstehen des Perjodides verhindert wird. Eine weitere Analyse dieser Verhältnisse soll für eine spätere Arbeit vorbehalten werden.

Zusammenfassung.

Mittelst der beschriebenen Jod-Jodkalimethode ist es möglich, mit einfachen chemischen Mitteln bei Seren verschiedener Säugetiere Unterschiede nachzuweisen.

Sie ist als ein schnelles Verfahren sehr gut geeignet, die chemischen und physikalisch-chemischen Bedingungen der (chemisch nachweisbaren) alkaloidbindenden Eigenschaft des Kaninchenserums eingehend zu erforschen.

Die Reaktion kann man gut als Vorlesungs- oder Praktikumsversuch vorführen.

Literatur.

1) W. Storm van Leeuwen, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 1921, Bd. 17, S. 1—20. — 2. W. Storm van Leeuwen und J. Zeydner, Ebenda 1921, Bd. 17, S. 121—127. — 3. W. Storm van Leeuwen und A. v. Szent-Györgyi, Ebenda 1921, Bd. 18, S. 271—291.

IX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg.

Die Beeinflussung der Gefäßwirkung des Strophanthins durch Antimon, Kalium und Calcium.

Von

Helene Grumach.

(Eingegangen am 15. I. 1923.)

Ausgangspunkt und Richtung für die vorliegenden Untersuchungen waren durch eine Arbeit von Schoen (7) aus dem hiesigen Institut gegeben, in der gezeigt worden war, daß Schwermetalle die Empfindlichkeit der Herz- und Skelettmuskulatur vom Frosch gegen Strophanthin erheblich zu steigern vermögen, und daß diese Sensibilisierung als mittelbare Wirkung einer Kationenverschiebung aufzufassen ist. Eine Erweiterung jener Versuche auf die Prüfung des Verhaltens der Gefäße erschien nicht nur geeignet, die Ergebnisse Schoens zu vervollständigen und zu stützen, sondern auch für prinzipielle Entscheidungen der vergleichenden Betrachtung von Gefäß- und Herzwirkung bei Digitalisgiften (Gottlieb 4, Schmiedeberg 6) einen neuen Beitrag zu liefern.

Versuchsmethode.

Die Versuche wurden in den Monaten Oktober bis Dezember in einem ungeheizten Raume ausgeführt. Zu den Präparaten nach Trendelenburg kamen Eskulenten aus dem Frischen Haff zur Verwendung von mittlerer, möglichst gleicher Größe. Wegen der bekannten schwankenden Empfindlichkeit des Froschpräparats innerhalb der ersten Stunden mußte eine übereinstimmende zeitliche Anordnung der Versuche beachtet werden. Die Präparate wurden in der Regel nachmittags hergestellt, 1—1$^1/_2$ Stunden mit Ringer ausgewaschen und erst am nächsten Vormittag in den eigentlichen Versuch gebracht. Jedes Präparat wurde nur einmal verwendet.

Die Zuleitung der Spülflüssigkeit erfolgte aus zwei gleichgroßen Mariotteschen Flaschen, unter genau gleichem Druck, wechselweise durch Umschalten eines Dreiwegehahns. Das Präparat wurde zunächst

mit einer schwermetallhaltigen Ringerlösung[1]) eine bestimmte Zeit durchströmt, dann auf eine strophanthinhaltige Schwermetallösung derselben Zusammensetzung umgeschaltet.

Die Registrierung erfolgte durch minutenlanges Auszählen der Tropfen in Abständen von 5—10 Minuten.

Zu den Versuchslösungen verwandte ich wie Schoen g-Strophanthin (Merck), Natriumantimonyltartrat und weinsaures Kupferoxydnatrium.

Versuche.

Begonnen wurde mit Vorprüfungen der Wirksamkeit dieser Stoffe im einzelnen auf den Gefäßapparat:

Strophanthin.

Übereinstimmend mit bisher veröffentlichten Untersuchungen gleicher Art, konnte für alle überhaupt wirksamen Konzentrationen eine Verengerung der Gefäße festgestellt werden. Die von Moog (2) dabei beobachtete sprunghafte Veränderlichkeit der Gefäßweite während des Strophanthindurchflusses und nachwirkend in die Wiederauswaschung mit Ringer hinein, zeigte sich bei meinen Versuchen nicht. Entgegen den Beobachtungen von Stroomann (8) und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Moog, gelang es nicht, durch Auswaschen mit Ringerlösung die Ausgangswerte der Tropfenzahlen zu erreichen. In den meisten Fällen erfolgte ein ganz geringes Wiederansteigen der Tropfenzahl, um dann weiter abzusinken oder auf dem Endstand des Strophanthindurchflusses zu verharren.

Über den Schwellenwert für Strophanthin finden sich in der Literatur keine übereinstimmenden Angaben; sie schwanken zwischen 1 : 300 000 und 1 : 20 000 000. Diese erheblichen Abweichungen der Ergebnisse sind zum Teil wohl auf die Verschiedenheit des Untersuchungsmaterials zurückzuführen, zum Teil aber auch auf die persönlichen, mehr oder minder eingeschränkten Bewertungen der Veränderungen. Als Grenzkonzentrationen waren im einzelnen ermittelt worden: Pick und Wagner (3): 1 : 30 000 (Durchströmungszeit 10 bis 15 Minuten), Stroomann: 1 : 2 000 000 (Durchströmungszeit 20 bis 90 Minuten), Moog: 1 : 20 000 000 (Durchströmungszeit 10 bis 30 Minuten). Aus meinen Versuchen ging eine Verdünnung von 1 : 2 000 000 als Grenzwert hervor (Durchflußzeit 40 Minuten), die sich noch als sicher wirksam erwies, während die nächst höher gewählte Konzentration von 1 : 4 000 000 in keinem Falle eine Verengerung mehr machte.

---

1) Zusammensetzung der Ringerlösung:

$NaHCO_3$ 0,01 %, $CaCl_2$ 0,02 %, KCl 0,01 %, NaCl 0,65 %.

Kupfer.

Kupfer stellte sich als eine so stark gefäßverengernde Substanz dar, daß Verdünnungen von 1:1 Milliarde in 30 Minuten noch einen Tropfenabfall von 20% zur Folge hatten. Diese Feststellung einer ungewöhnlich starken schädigenden Wirkung des Kupfers[1]) auf überlebende Muskulatur mag eine allgemeine Bestätigung in dem Befunde van Egmonds (1) bei Untersuchungen über Störungen des Reizleitungssystems finden, daß schon die leichte, flüchtige Berührung mit einem Kupferdraht von 2 mm Querschnitt genügt, um augenblicklich das Herz zu blockieren. Es mußte daher für unsere Versuche von einer Verwendung des Kupfers Abstand genommen werden, weil sich innerhalb exakt herstellbarer Lösungen keine fand, die nicht durch ihre eigene konstriktorische Wirkung die des Strophanthins überdeckt hätte.

Antimon.

Hingegen erwies sich das Antimon als recht geeignet, weil es selbst erweiternd auf die Gefäße wirkt. Es wurden Verdünnungen von 1:50000 und 1:25000 geprüft, die einen kontinuierlichen, gleichmäßigen Tropfenanstieg brachten, der nach einiger Zeit in einen Zustand der Konstanz überging, aber immer irreversibel blieb.

Es folgt eine tabellarische Übersicht über die Durchspülungen mit den einzelnen Stoffen:

Nr. des Versuchs	Stoff	Konzentration	Durchflußzeit in Minuten	Tropfenzahl bei Beginn	Tropfenzahl am Ende	Veränderung in %
2	Strophanthin	1:100 000	40	31	21	— 32
3	»	1:1 000 000	40	21	12	— 43
4	»	1:2 000 000	40	37	31	— 17
5	»	1:4 000 000	40	61	60	0
37	»	1:4 000 000	40	36	36	0
7	Kupfer	1:1 000 000	40	47	10	— 78
8	»	1:10 000 000	40	38	13	— 66
10	»	1:500 000 000	40	34	21	— 40
51	»	1:1 000 000 000	40	40	32	— 20
21	Antimon	1:50 000	40	38	42	+ 10
22	»	1:25 000	40	30	35	+ 18

1) Kontraktion der Gefäßmuskulatur durch geringe Cu-Konzentrationen ist übrigens schon von O. B. Meyer (Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 28, S. 352) am Gefäßstreifenpräparat beobachtet worden.

Strophanthin nach Schwermetallvergiftung.

Mit einer Vorströmung von Antimon 1 : 50000 gelang es nicht, selbst nach 2stündiger Einwirkung, die Sensibilität der Gefäße in dem Maße zu erhöhen, daß sie von einer unterschwelligen Konzentration von Strophanthin (1 : 4000000) verengert wurden. Indes erwies sich die doppelt so starke Lösung von 1 : 25000 schon als wirksam, wenn sie das Präparat genügend lange durchströmt hatte. Eine 1-stündige Spülung blieb ohne Erfolg; durch eine 2-stündige Vorbehandlung mit Sb 1 : 25000 gelang es, die Empfindlichkeit der Gefäße für Strophanthin bis auf Verdünnungen von 1 : 32000000 auszudehnen.

Es folgt eine Zusammenstellung der Versuche:

Nr. des Versuchs	Strophanthin-konzentration	Antimon-konzentration	Zeit (Antimon) in Stunden	Zeit (Strophanthin) in Stunden	Tropfenzahl bei Beginn	Tropfenzahl am Ende	Wirkung in %
22	1 : 4 000 000	1 : 50 000	2	1	31	31	0
24	1 : 4 000 000	1 : 25 000	1	1	47	48	0
25	1 : 4 000 000	1 : 25 000	1	1	38	37	0
26	1 : 4 000 000	1 : 25 000	2	2	70	61	— 13
27	1 : 8 000 000	1 : 25 000	2	2	31	22	— 30
30	1 : 16 000 000	1 : 25 000	2	2	50	43	— 14
34	1 : 32 000 000	1 : 25 000	2	2	43	29	— 38
52	1 : 64 000 000	1 : 25 000	3	2	53	46	— 13

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ließ sich ebensowenig wie bei einfacher Strophanthindurchströmung — entgegen den Beobachtungen von Stroomann — eine Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentrationsstärke erweisen.

Bemerkt soll noch werden, daß bei Versuchen einer längeren Vorströmung mit Antimon — 3—5 Stunden — die Präparate offenbar erheblich geschädigt wurden und ihre Tauglichkeit verloren. Unter mehreren Versuchen gelang nur der angeführte Versuch Nr. 52, dessen Verlaufskurve sich dann insofern von der der anderen Versuche unterschied, als der Tropfenabfall zeitlich später einsetzte.

Auch innerhalb dieser Versuchsreihe gelang es nicht, durch einfache Nachspülungen mit Antimon die Wirkung umzukehren.

Strophanthin nach Ringerlösung mit verändertem Kationenverhältnis.

Entsprechend der Annahme, daß es sich bei dem Einfluß der Schwermetalle um eine Verschiebung des Ca-K-Quotienten zugunsten

des K handle, also um eine Sensibilisierung für Ca, und damit nach den Untersuchungen von Loewi auch für Strophanthin, wurden diese Beziehungen innerhalb unserer Versuchsreihe geprüft. Es folgen Versuche, in denen eine Ringerlösung mit verändertem Kationenverhältnis zur Vorspülung und als Lösungsmittel für Strophanthin diente. Verminderung des Ca-Übergewichts, wobei entweder nur das Ca fortgelassen wurde, oder außerdem eine Verdoppelung des K-Gehaltes vorgenommen wurde, hatten nach ausreichend langer Einwirkungszeit denselben Einfluß wie eine Antimonlösung: sie erhöhten um ein Beträchtliches die Sensibilität für Strophanthin, so daß noch weit unterschwellige Lösungen wie 1:16000000 die Gefäße verengerten.

Vermehrung des Ca-Übergewichts, durch Fortlassen des K oder gleichzeitiges Verdoppeln des Ca, verursachte hingegen eine Schwächung der Empfindlichkeit für Strophanthin, die selbst eine so starke Konzentration wie 1:100000 unwirksam machte.

Tabelle der Versuche.

Nr. des Versuchs	Vorspülung mit Ringerlösung	Strophanthinkonzentration	Zeit (Vorspülung) in Minuten	Zeit (Strophanthin) in Minuten	Tropfenzahl bei Beginn	Tropfenzahl am Ende	Abnahme in %
38	Ca-frei	1:8000000	40	80	36	36	0
50	»	1:8000000	120	80	42	37	12
39	Ca-frei, K doppelt	1:8000000	70	80	36	29	20
41	» » »	1:16000000	70	80	53	43	20
42	» » »	1:16000000	70	80	52	39	25
48	» » »	1:32000000	70	80	45	45	0
44	K-frei, Ca doppelt	1:100000	40	40	39	38	0
45	» » »	1:100000	90	40	50	49	0
47	» » »	1:100000	60	40	43	43	0

Erörterung der Ergebnisse.

Die aus den Versuchen am Froschherzen und -Muskel gewonnenen Ergebnisse über eine Steigerung der Strophanthinempfindlichkeit durch Schwermetallvergiftung (Cu, Sb) werden in gleichsinnigen Untersuchungen am Gefäßsystem bestätigt. Es gelingt so mit Verdünnungen bis 1:64000000 Strophanthin am Froschpräparat Gefäßverengerung auszulösen.

Von den am Herzen angewandten Metallen Antimon und Kupfer erweist sich das Kupfer als ungeeignet für derartige Gefäßversuche, weil es an sich schon stark gefäßverengernd wirkt.

Auch am Gefäßsystem läßt sich die Einwirkung der Schwermetalle als eine mittelbare darstellen; ihr liegt eine, die Sensibilität für Strophanthin erhöhende, direkte Verschiebung des Kationenverhältnisses zugunsten des Kaliums zugrunde.

Das Gefäßsystem wird unter denselben Bedingungen empfindlicher gegen Strophanthin wie das Herz. Möglicherweise gibt es in der menschlichen Pathologie Zustände, wo diese Bedingungen nicht nur am Herzen, sondern auch an den Gefäßen verwirklicht sind: in diesen Fällen zum mindesten ist eine therapeutisch verwertbare Gefäßwirkung der Herzglykoside recht wahrscheinlich.

Literatur.

1) van Egmond, Über die Wirkung einiger Arzneimittel bei partiellem Herzblock nebst Versuchen über Entstehen von Herzblock durch oligodyname Metallwirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1920, Bd. 80, S. 149. — 2. A. Moog, Beiträge zur Gefäß- und Herzwirkung des g-Strophanthins und des Extraktum Digitalis depuratum. Dissert., Heidelberg 1912. — 3. O. Loewi, Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calciumwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 131. — 4. Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. Berlin-Wien 1922. — 5. Pick und Wagner, Vergleichende Studien über Gefäß- und Herzwirkung von Digitalispräparaten am Frosch. Zeitschr. f. d. ges. Med. 1921, Bd. 12, S. 28. — 6. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. Leipzig 1913. — 7. R. Schoen, Die Steigerung der Strophanthinempfindlichkeit des Herzens und besonders der Skelettmuskulatur durch muskellähmende Gifte. Ebenda 1923, Bd. 96, S. 158. — 8. G. Stroomann, Über Gefäßwirkungen der Digitaliskörper. Zeitschr. f. d. ges. Med. 1914, Bd. 12, S. 278.

X.

Aus den Pharmakologischen Instituten der Universitäten Kiel und Halle a. S.

Über einen neuen Mechanismus der potenzierenden Wirkung von Arzneigemischen unter besonderer Berücksichtigung von Novokain und Kaliumsulfat.

Von
O. Gros und M. Kochmann.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 19. XII. 1922.)

Am Nervmuskelpräparat des Frosches wurde in Versuchen, die Zorn[1]) auf Kochmanns Veranlassung unternahm, gezeigt, daß bei Mischung von Kaliumsulfat und Novokainlösungen die Leitfähigkeit des Nerven durch Konzentrationen unterbrochen wurde, die etwa bis zu 50% und mehr unter dem arithmetischen Mittel der anästhesierenden Einzellösungen lagen. Diese Versuche wurden dann von Hoffmann und Kochmann[2]) auf den Menschen übertragen und dabei in Quaddelversuchen festgestellt, daß auch hier eine deutliche Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel hinaus, also eine Potenzierung sich nachweisen ließ, was zur klinischen Anwendung eines Gemisches von Kaliumsulfat und Novokain berechtigte. Die gefundenen Ergebnisse wurden von Braun[3]), Gebb[4]), Hirsch[5]) und

1) M. Kochmann und L. Zorn, Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. 1913, Bd. 12, S. 529 und Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1589.

2) A. Hoffmann und M. Kochmann, Beiträge z. klin. Chir. 1914, Bd. 91, S. 489 und Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2264.

3) H. Braun, Zentrabl. f. Chir. 1913, S. 1513.

4) H. Gebb, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 477.

5) C. Hirsch, Deutsch. med. Wochenschr. 1921, S. 289.

in neuester Zeit u. a. auch von Rhode[1]) bestätigt, und die Mischungen beider Lokalanästhetika sind vielfach mit Erfolg in der praktischen Chirurgie und Zahnheilkunde angewandt worden.

Unabhängig davon hatte Gros in noch nicht veröffentlichten Versuchen gefunden, daß Kaliumsulfat und Novokain die Erregbarkeit des Nervmuskelpräparates des Frosches nur rein additiv aufhebe, wenn er bei alkalischer Reaktion des Gemisches (Zusatz von Natriumbikarbonat) die Grenzkonzentrationen der einzelnen Komponenten und des Gemisches unendlich lange, d. h. praktisch 24 Stunden, auf den Nerven einwirken ließ.

Der Unterschied in der Versuchsanordnung zwischen den Versuchen von Kochmann und Zorn einerseits und Gros andererseits bestand einmal darin, daß bei jenen die Aufhebung der Leitfähigkeit, bei diesen die Aufhebung der Erregbarkeit untersucht wurde, ferner daß im ersten Falle die Versuche zeitlich auf 30 Minuten beschränkt waren, während im anderen Fall eine zeitlose Methode gewählt wurde. Der Unterschied in der Untersuchung der Lähmung der Leitfähigkeit und der Erregbarkeit schien uns nicht von grundsätzlicher Bedeutung zu sein, dagegen war es wohl möglich, daß die Verschiedenheit des zeitlichen Faktors eine entscheidende Rolle spielte.

Die fogenden Versuche, welche zum Teil diesen Punkt auch besonders berücksichtigen, führten alsdann zur Aufdeckung eines, wie wir glauben, bisher noch nicht bekannten Mechanismus der Wirkungspotenzierung.

I. Der pharmakodynamische Grenzwert des Kaliumions für den Nervenstrang.

Die Grenzkonzentration, bei welcher Kalisalze die Erregbarkeit und Erregungsleitung der motorischen Nervenfaser aufheben, ist von Overton[2]) bestimmt worden. Overton findet, daß diese Konzentrationen, wenn überhaupt, nur sehr wenig von derjenigen Konzentration abweichen kann, die auch den Muskel in den unerregbaren Zustand versetzt. Diese Konzentration beträgt 0,065 % Kaliumchlorid. Es schien uns nicht überflüssig, den Grenzwert des Kaliumions für den Nervenstrang erneut nach einer Methode zu bestimmen, die gewisse Bedenken und Fehlerquellen ausschaltet. Die Methode besteht darin, daß der Gleichgewichtszustand, welcher dem pharmakodyna-

1) H. Rhode, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1921, Bd 91, S. 173.

2) E. Overton, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 1904, Bd. 105, S. 257.

mischen Grenzwert entspricht, auf zwei Wegen bestimmt wird, indem einmal vom normalen und das andere Mal vom bereits vergifteten Organ ausgegangen wird.

Die Untersuchung geschah nach der Anordnung, welche Gros[1]) schon früher zur Bestimmung der Wirkung der Lokalanästhetika angewandt hatte.

Das Nervenmuskelpräparat von R. esculenta wird nach der Präparation mit 0,72 %iger Kochsalzlösung abgespült. Sodann wird der Nerv in eine Lösung des Kalisalzes, die in der Regel durch Verdünnen einer der 0,72 %igen Kochsalzlösung isotonischen Kaliumsalzlösung mit dieser Kochsalzlösung hergestellt wird, eingebracht, während der Muskel und ein kleiner Teil des distalen Endes des Nerven in einer feuchten Kammer verbleibt. Die Erregbarkeit des proximalen und des distalen Nervenendes wird vor Beginn und während des Versuches von Zeit zu Zeit mit tetanisierenden Induktionsströmen geprüft. Ausgehend von konzentrierten Kalisalzlösungen, wird von Versuch zu Versuch immer weiter verdünnte Kalisalzlösung auf ihre Wirksamkeit geprüft, bis schließlich eine Konzentration des Kalisalzes ermittelt ist, welche auch nach länger als 12stündiger Einwirkung die Erregbarkeit des Nerven nicht mehr vollkommen aufzuheben vermag. Wenn die Grenze der Wirksamkeit von der entgegengesetzten Seite festgelegt werden soll, so wird der Nerv in eine Kalisalzlösung, welche sich noch als sicher wirksam erwiesen hatte, bis zur Unerregbarkeit vergiftet und sodann in verdünntere Kalisalzlösung übertragen. Es wurde auf diese Weise diejenige Konzentration des Kalisalzes bestimmt, in der der vergiftete Nerv seine Erregbarkeit wieder erhält.

Wir haben zu dieser Prüfung verschiedene Kalisalze herangezogen, außer dem Chlorkalium noch das Bromkalium, das Kaliumbikarbonat, das Kaliumnitrat und das Kaliumsulfat. Von den verschiedenen Kalisalzen wurden folgende Stammlösungen hergestellt, die einerseits in bezug auf das Kaliumion äquivalent, andererseits der 0,72 %igen Kochsalzlösung isotonisch sind:

Kaliumchlorid	0,92 %	
Kaliumbromid	1,47 »	
Kaliumnitrat	1,25 »	
Kaliumsulfat	1,07 »	+ 0,18 % NaCl.
Kaliumbikarbonat	1,23 »	

1) O. Gros, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 1910, Bd. 62, S. 380; 1910, Bd. 63, S. 80; 1912, Bd. 67, S. 126 u. 132. — O. Gros und C. Hartung, Ebenda 1911, Bd. 64, S. 67.

Versuche mit Kaliumchlorid.

1. 1 Teil Kaliumchloridlösung + 1 Teil Chlornatriumlösung (0,46 % KCl).

t[1]	a	b	Bemerkungen
12h 02′	345	320	Nerv in KCl-Lösung
12h 12′	375	—	—
12h 32′	328	—	—
12h 42′	0	355	Nerv in 0,72 %iger NaCl-Lösung
4h 00′	344	327	—

2. 1 Teil Kaliumchloridlösung + 3 Teile Chlornatriumlösung (0,23 % KCl).

t	a	b	Bemerkungen
12h 03′	395	350	Nerv in 0,23 %iger KCl-Lösung
12h 13′	371	—	—
12h 33′	Bei 0 noch Zuckungen	362	—
12h 38′	0	360	Nerv in 0,72 %iger NaCl-Lösung
4h 00′	390	368	—

3. 1 Teil Kaliumchloridlösung + 7 Teile Kochsalzlösung (0,115 % KCl).

t	a	b	Bemerkungen
12h 04′	330	328	Nerv in 0,115 %iger KCl-Lösung
12h 14′	345	—	—
12h 34′	401	—	—
12h 49′	384	—	—
1h 19′	380	—	—
2h 04′	380	—	—
3h 04′	368	—	—
4h 04′	278	—	—
5h 04′	0	342	Nerv in 0,72 %iger NaCl-Lösung
8h 30′	332	348	—

1) t = Zeit. a = Rollenabstand der sekundären von der primären Spule des Du Bois-Reymondschen Schlittenapparates, bei dem die in die Anästhetikumlösung eingetauchten Nerven noch erregbar sind. b = das gleiche für die distale vom Anästhetikum nicht benetzte Nervenstrecke.

4. 1 Teil Kaliumchloridlösung + 15 Teile Kochsalzlösung (0,057 % KCl).

t	a	b	Bemerkungen
12 h 05′	335	320	Nerv in 0,057 %iger KCl-Lösung
1 h 05′	383	—	—
3 h 05′	376	—	—
5 h 05′	376	—	—
7 h 05′	348	—	—
9 h 05′	348	—	—
11 h 05′	350	—	—
9 h 00′ am nächsten Tage	252	343	—

Es hat sich also ergeben, daß die 0,115 %ige Lösung des Kaliumchlorid die Erregbarkeit des Nerven in 5 Stunden aufhebt, während die 0,057 %ige Lösung hierzu auch nach mehr als 20 Stunden nicht imstande ist.

Es wurde nun die Wirksamkeit der Kalisalze von der anderen Seite, vom vergifteten Nerven aus, untersucht. Zu diesem Zwecke wurde der Nerv zunächst in eine konzentrierte Kalisalzlösung von 0,46 oder 0,23 % KCl gebracht, bis er vollständig unerregbar geworden war. Sodann wurde er noch kurze Zeit, etwa 1/4 Stunde in dieser Lösung belassen und nunmehr in eine verdünnte Kalisalzlösung übertragen. Es wurde dann diejenige Konzentration bestimmt, in welcher sich der vergiftete Nerv wieder erholt. In einer Kalisalzlösung, welche 0,115 KCl enthält, erholt sich der vergiftete Nerv in keinem Falle (4 Versuche). In einer Kalisalzlösung von 0,057 % erholt sich der Nerv in jedem Falle (6 Versuche), und zwar erreicht er in den meisten Fällen seine ursprüngliche Erregbarkeit nahezu wieder. Als Beispiel folgender Versuch:

t	a	b	Bemerkungen
8 h 10′	345	354	Nerv in 0,46 %iger KCl-Lösung
8 h 55′	0	372	—
9 h 10′	0	375	Nerv in 0,057 %iger KCl-Lösung
12 h 10′	315	393	—

Es hat sich also auch auf diesem Wege ergeben, daß der pharmakodynamische Grenzwert des Chlorkalium für den Nervenstrang zwischen 0,115 und 0,057 % liegt.

In der Absicht die Grenze zwischen diesen Werten enger zu ziehen, haben wir nun untersucht, ob die von Overton für den

Muskel gefundene wirksame Grenzkonzentration von 0,065 % Chlorkalium auch beim Nerven die Erregbarkeit aufhebt. Es zeigte sich jedoch, daß die 0,065 %ige Chlorkaliumlösung die Erregbarkeit des Nervenstammes in 12—14 Stunden nicht aufzuheben vermag, und ferner daß der in einer 0,46 oder 0,23 %igen Chlorkaliumlösung vergiftete Nerv in einer Lösung von 0,65 % Chlornatrium und 0,065 % Chlorkalium seine Erregbarkeit in jedem Falle (5 Versuche) wiedergewinnt. Beispiel:

t	a	b	Bemerkungen
$10^h\ 50'$	337	380	Nerv in 0,46%iger KCl-Lösung
$11^h\ 50'$	0	392	—
$12^h\ 30'$	0	—	Nerv in 0,65%iger NaCl + 0,065%iger KCl
$4^h\ 00'$	332	391	—

Bei einer Chlorkaliumlösung von 0,077 % findet man, daß diese die Erregbarkeit des Nerven wohl nach 12 Stunden noch nicht aufzuheben vermag, daß aber nach längerer Zeit (15—18 Stunden) der Nerv in dieser unerregbar geworden ist. Andererseits erholt sich aber der in einer 0,46 %igen Chlorkaliumlösung vergiftete Nerv in der 0,077 %igen KCl-Lösung (3 Versuche). Beispiel:

t	a	b	Bemerkungen
$12^h\ 30'$	385	367	Nerv in 0,46%iger KCl-Lösung
$12^h\ 50'$	0	418	Nerv in 0,077%iger KCl-Lösung
$3^h\ 30'$	337	381	—
$5^h\ 45'$	376	384	—

Da sich somit der mit einer 0,46 %igen Chlorkaliumlösung vergiftete Nerv in einer 0,077 %igen KCl-Lösung wieder erholt, so muß man annehmen, daß die Vergiftung des Nerven in dieser letzteren Lösung, die sich nach mehr als 12 Stunden einstellt, keine reine Chlorkaliumwirkung ist, sondern daß der Nerv durch das lange Verweilen in der neben dem Chlorkalium nur Kochsalz enthaltenden Lösung schon geschädigt wird, so daß seine Resistenz gegenüber dem Chlorkalium eine geringere ist als die eines normalen, frisch präparierten Nerven. Im Einklang hiermit steht die Beobachtung, daß es in vielen Fällen nicht gelungen ist, den Nerven, der in einer 0,077 %igen KCl-Lösung nach 15—18 Stunden seine Erregbarkeit verloren hat, durch Auswaschen mit einer reinen 0,72 %igen Kochsalzlösung wieder erregbar zu machen. Es ergibt sich also folgendes: die 0,077 %ige Lösung des Chlorkalium vermag die Erregbarkeit eines normalen

Nerven nicht aufzuheben, die 0,115% lähmt den Nerven. Der pharmakodynamische Grenzwert des Chlorkalium — die Konzentration, die gerade noch diese Lähmung bewirkt — entspricht also für den N. ischiadicus des Frosches einer 0,115%igen Chlorkaliumlösung.

Die anderen hier untersuchten Salze des Kaliums zeigen genau das gleiche Verhalten. Es seien hier nur die Endergebnisse berichtet:

Eine Lösung von 0,12% Bromkalium, 0,104% Kaliumnitrat, 0,09% Kaliumsulfat und 0,102% Kaliumbikarbonat kann die Erregbarkeit des Nerven nicht aufheben, bzw. der in einer stärkeren Kalisalzlösung vergiftete Nerv erholt sich in einer solchen Lösung wieder. In einer Lösung von 0,18% Bromkalium, 0,16% Kaliumnitrat, 0,13% Kaliumsulfat und 0,15% Kaliumbikarbonat verliert der Nerv in 4—8 Stunden seine Erregbarkeit. Der in einer konzentrierteren Kalisalzlösung vergiftete Nerv erholt sich in einer solchen Lösung nicht mehr. Die Lösung der verschiedenen Kalisalze, welche die Erregbarkeit des Nerven gerade noch aufheben, sind äquivalent und auf das Kali berechnet 1,5/100 normal. Es hat sich also kein Unterschied in der Wirkungsstärke der verschiedenen Kalisalze ergeben, der pharmakodynamische Grenzwert des Kaliumions für den N. ischiadicus von R. esculenta ist $1{,}5 \cdot 10^{-2}$.

II. Der pharmakodynamische Grenzwert des Novokains.

Zur Bestimmung der Wirkungsintensität des Novokains haben wir uns zunächst des Novokainbikarbonats bedient. Nachdem der eine von uns vor längerer Zeit nachgewiesen hat[1]), daß in der Lösung eines Lokalanästhetikums die hydrolytisch abgespaltene Base wirksam ist, wäre es an und für sich am zweckmäßigsten, den pharmakodynamischen Grenzwert der Anästhetikumbase zu bestimmen; denn aus diesem und der Säure, welche mit der Base das Anästhetikumsalz bildet, läßt sich dann für jedes Salz der Grenzwert berechnen. Wir haben trotzdem nicht die Base selbst, sondern das sehr stark hydrolysierte Bikarbonat des Novokains bei dieser Versuchsreihe zugrunde gelegt, weil es sich gezeigt hatte, daß einzelne Basen der Lokalanästhetika innerhalb von 24 Stunden nachweisbare Zersetzungen in Lösung erleiden. Wir haben zu unseren Versuchen folgende Lösungen verwendet: Als Stammlösung diente eine 1/400 n-Novokainchloridlösung mit physiologischer Kochsalzlösung bereitet. Diese Lösung wurde verdünnt mit gleichen Teilen einer Lösung aus

1) O. Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1910, Bd. 63, S. 80.

250 Teilen 1%iger Natriumbikarbonat-Lösung und 750 Teilen physiologischer Kochsalzlösung. Die weitere Verdünnung erfolgte mit einer Kochsalzlösung, die 0,125% Natriumbikarbonat enthielt. Der Gehalt an Natriumbikarbonat betrug also in jedem Falle 0,125%.

In den früheren Versuchen hatte sich ergeben, daß die wirksame Grenzkonzentration bei 1/1600 n liegt. Diese Lösung vermochte die Erregbarkeit des Nerven in ungefähr 10 Stunden aufzuheben, während die 1/3200 n-Lösung auch nach viel längerer Zeit hierzu nicht imstande war. Die neuerdings angestellten Versuche bestätigen dieses Ergebnis:

t	a	b	Bemerkungen
$12^h 50'$	338	353	Nerv in 1/1600 n-Novokain-Natriumbikarbonatlösung (= 0,017% Novokain)
$2^h 30'$	252	—	—
$3^h 50'$	227	—	—
$4^h 50'$	236	—	—
$5^h 50'$	222	—	—
$7^h 15'$	0	259	—
$12^h 50'$	346	344	Nerv in 1/3200 n-Novokain-Natriumbikarbonatlösung (= 0,0085% Novokain)
$2^h 30'$	315	—	—
$3^h 50'$	298	—	—
$4^h 50'$	281	—	—
$5^h 50'$	282	—	—
$7^h 15'$	282	—	—
$9^h 00'$	282	—	Am nächsten Morgen
$11^h 00'$	293	303	—

Die 1/2400 n-Lösung hebt die Erregbarkeit des Nerven erst nach mehr als 15 Stunden auf.

t	a	b	Bemerkungen
$9^h 20'$	341	352	Nerv in 1/2400 n-Novokain-Natriumbikarbonatlösung (= 0,0113% Novokain)
$11^h 20'$	318	—	—
$1^h 20'$	298	—	—
$3^h 20'$	264	—	—
$5^h 20'$	249	—	—
$7^h 20'$	242	—	—
$9^h 20'$	242	—	—
$11^h 50'$	239	—	—
$9^h 00'$	0	269	Am nächsten Morgen

Versuche, den Nerven, der in einer 1/1400 n-Novokain-Natriumbikarbonatlösung vergiftet war, in einer verdünnteren Novokainlösung sich wieder erholen zu lassen, zeigten, daß in einer 1/1600 n-Lösung der Lähmungsvorgang nicht mehr reversibel war, daß aber die Erholung in einer 1/3200 n-Lösung in jedem Falle, meist ziemlich vollständig stattfand. In der 1/2400 n-Lösung kommt es ebenfalls zu einer Erholung des Nerven, diese ist aber nicht mehr vollständig:

t	a	b	Bemerkungen
$11^h 50'$	339	355	Nerv in 1/800 n-Novokain-Natriumbikarbonatlösung
$12^h 10'$	299	—	—
$12^h 40'$	256	—	—
$1^h 20'$	0	283	Nerv in 1/2400 n-Novokain-Natriumbikarbonatlösung
$3^h 20'$	242	285	—
$4^h 20'$	238	285	—

Die 1/2400 n-Lösung ist also gerade die Grenzlösung, welche im Gleichgewicht mit dem Nerven eine vollständige Aufhebung der Erregbarkeit nicht mehr herbeizuführen vermag. Diese Lösung des Novokain-Natriumbikarbonats entspricht also gerade dem pharmakodynamischen Grenzwert für den N. ischiadicus des Frosches.

III. Die Wirkung von Gemischen von Kalisalz- und Novokainbikarbonat-Lösungen.

Es war nunmehr leicht zu entscheiden, ob die Wirkungen der Mischungen der Kalisalze und des Novokainbikarbonats auf den Nerven sich potenzieren, addieren oder abschwächen. Es wird sich dies aus der Prüfung der Wirkung von Gemischen der gerade noch, bzw. der gerade nicht mehr wirksamen Einzellösungen ergeben. Für Chlorkalium ergab sich als gerade noch wirksam die Lösung von 0,115 %, gerade nicht mehr wirksam ist die Lösung von 0,077 %. Bei Novokainbikarbonat sind die entsprechenden Werte 1/1600 n und 1/2400 n.

Bei einer Mischung von gleichen Teilen einer 0,115 %igen Chlorkaliumlösung und einer 1/1600 n-Novokainbikarbonat-Lösung wird die Erregbarkeit des Nerven aufgehoben.

t	a	b	Bemerkungen
1h 15′	359	344	Nerv in eine Mischung gleicher Teile 0,115%ige KCl-Lösung + 1/1600 n-Novokain-$NaHCO_3$-Lösung
3h 15′	298	—	—
3h 45′	292	—	—
4h 15′	252	—	—
4h 45′	230	—	—
5h 15′	0	360	—

In einer Mischung von gleichen Teilen von 0,077%iger Chlorkaliumlösung und einer 1/2400 n-Novokainbikarbonatlösung wird die Erregbarkeit des Nerven auch nach 22 Stunden nicht aufgehoben:

t	a	b	Bemerkungen
11h 40′	351	338	Nerv in eine Mischung gleicher Teile einer 0,077%igen KCl-Lösung + 1/2400 n-Novokainbikarbonatlösung (= 0,0113%)
1h 40′	283	—	—
3h 50′	268	—	—
5h 40′	259	—	—
7h 40′	243	—	—
9h 30′	261	—	—
12h 20′	249	—	—
9h 30′	242	301	Am nächsten Morgen

Vergiftet man den Nerven in einer Mischung von gleichen Teilen einer 0,23%igen Chlorkalium- und einer 1/800 n-Novokainbikarbonatlösung und bringt ihn sodann in die Mischung gleicher Teile einer 0,077%igen Chlorkalium- und einer 1/2400 n-Novokainlösung, so wird der Nerv in dieser Lösung wieder reizbar.

t	a	b	Bemerkungen
11h 50′	318	321	Nerv in eine Mischung gleicher Teile einer 0,23%igen KCl-Lösung + 1/800 n-Novokain-$NaHCO_3$-Lösung (= 0,034%)
12h 10′	323	—	—
12h 30′	291	—	—
12h 40′	284	—	—
1h 00′	0	297	—
1h 15′	—	—	Nerv in eine Mischung gleicher Teile einer 0,077%igen KCl-Lösung + 1/2400 n-Novokain-$NaHCO_3$-Lösung
3h 20′	237	—	—
4h 20′	337	303	—

Die Versuche haben also ergeben, daß Mischungen gerade noch wirksamer Chlorkalium- und Novocainlösungen wirksam sind, mithin keine Abschwächung der Einzelwirkungen durch die Mischung stattfindet. Mischungen gerade noch unwirksamer Chlorkalium- und Novokainbikarbonatlösungen haben sich gleichfalls als unwirksam erwiesen. Es findet demnach auch keine Verstärkung der Einzelwirkungen statt.

In der gleichen Weise wurden die Versuche mit den anderen Kalisalzen durchgeführt. So ergaben sich bei der Kombination Novokainbikarbonat-Kaliumsulfat: Die Mischung der gerade noch wirksamen Konzentrationen (Novokainbikarbonat 1/1600 n + Kaliumsulfat 0,12 %) hebt die Erregbarkeit des Nerven auf. Die Mischung gerade nicht mehr wirksamer Lösungen (Novokainbikarbonat 1/2400 n + Kaliumsulfat 0,09 %) vermag die Erregbarkeit des Nerven nicht mehr aufzuheben. Der in einer konzentrierten Mischung (Novokainbikarbonat 1/800 n + Kaliumsulfat 0,27 %) bis zur Unerregbarkeit vergiftete Nerv wird wieder erregbar in einer Mischung, die aus den gerade unwirksamen Konzentrationen beider Anästhetika besteht.

Das Kaliumsulfat verhält sich also hier ebenso wie das Kaliumchlorid, und auch die anderen untersuchten Kalisalze zeigen das gleiche Verhalten. Eine Potenzierung der Wirkung der Kaliumsalze und des Novokains läßt sich also auf diese Weise nicht nachweisen.

Aus diesen Versuchen läßt sich ohne weiteres der Schluß ziehen, daß die zweifellos bestehende Potenzierung des Kaliumsulfats und Novokains nur in einer Steigerung der Wirkungsgeschwindigkeit bestehen kann, die uns bei den bisherigen Versuchen auch in der Tat gelegentlich schon aufgefallen war. Wir haben nun auch diesen Schluß einer experimentellen Prüfung unterzogen.

IV. Bestimmung der Zeit als Versuchsfaktor.

Die Versuchsanordnung war bei diesen Versuchen die gleiche wie bei den vorhergehenden. Während wir aber bei den bisherigen Versuchen den Zeitfaktor vernachlässigten, und unser Augenmerk im allgemeinen nur darauf richteten, ob die untersuchte Lösung imstande war, den Nerven zu lähmen oder nicht, haben wir bei den folgenden Versuchen die Zeit möglichst genau festzustellen gesucht, nach welcher die Lähmung eintrat. Wir haben nunmehr hauptsächlich das Novokainchlorid verwendet. Es kam uns jetzt nicht mehr auf die Bestimmung der Grenzkonzentration allein an, sondern auf den Vergleich der Zeiten, in welchen die Kaliumsulfat- bzw. Novokainlösungen für sich allein und in Mischung den Nerven lähmen. Wenn die Mischung

schneller wirkt als die einzelnen Anästhetika, so war zu erwarten, daß der Unterschied deutlicher hervortritt bei dem langsamer wirkenden Novokainchlorid als bei dem schnellähmenden Bikarbonat.

Während bei den bisher berichteten Versuchen Eskulenten benutzt wurden, verwendeten wir bei den folgenden aus äußeren Gründen Rana temporaria. Eine grundsätzliche Änderung der Versuchsergebnisse glaubten wir dadurch nicht befürchten zu müssen, obwohl wir von vornherein erwarten mußten, daß die lähmenden Grenzkonzentrationen nicht ohne weiteres mit den vorhergehenden Versuchsergebnissen übereinstimmen würden. Die Versuche seien der Kürze halber in Tabellenform wiedergegeben.

1. Versuchsreihe.

Anästhesierungszeiten des Kaliumsulfats.

	Zeit	Bemerkungen
0,075%	lähmt nicht in 24 Stunden	Anästhesierungszeit = ∞
0,1 »	lähmt in 510 Minuten	
	» » 480 »	
	» » 480 »	
	» » $<$ 480 »	
	» » $<$ 480 »	Durchschnittszeit = $<$ 480 Minuten[1]
	» » $<$ 480 »	C = $<$ 480 Minuten
	» » $<$ 480 »	
	» » $<$ 480 »	
	» » $<$ 480 »	
0,2 »	» » 200 »	
	» » 230 »	
	» » 240 »	Durchschnittszeit = 283 Minuten
	» » 270 »	C = 270 Minuten
	» » 270 »	m. V. = 34,5 Minuten
	» » 300 »	
	» » 300 »	
	» » 345 »	

1) Durchschnittszeit ist das arithmetische Mittel aus den Einzelzahlen. C bedeutet Zentralwert, d. h. diejenige Zahl (hier Zeit), die unter den ihrer Größe nach geordneten Werten in der Mitte steht; m. V. (mittlere Variation) ist der Durchschnitt der Differenzen zwischen Zentralwert und den anderen Einzelwerten ohne Rücksicht auf das Vorzeichen. Die Bestimmung des Zentralwertes ist bei derartigen statistischen Angaben der Durchschnittszeit vorzuziehen, da sehr starke abweichende Einzelwerte das Ergebnis dann wenig beeinflussen und in Gestalt der mittleren Variation bei Berechnung der Fehlergrenzen doch in Betracht kommen.

	Zeit	Bemerkungen
0,3 %	lähmt in 55 Minuten	
	» » 85 »	
	» » 85 »	Durchschnittszeit = 110 Minuten
	» » 90 »	C = 95 Minuten
	» » 100 »	m. V. = 32 Minuten
	» » 100 »	
	» » 100 »	
	» » 270 »	
0,5 »	» » 30 »	
	» » 45 »	
	» » 60 »	Durchschnittszeit = 63 Minuten
	» » 60 »	C = 60 Minuten
	» » 75 »	m. V. 16,5 Minuten
	» » 75 »	
	» » 100 »	

Anästhesierungszeiten des Novokainchlorids.

	Zeit	Bemerkungen
0,05 %	lähmt nicht in 24 Stunden	Anästhesierungszeit = ∞
0,075 »	lähmt in 360 Minuten	
	» » 360 »	
	» » 420 »	Durchschnittszeit = 480 Minuten
	» » 480 »	
	» » < 480 »	(C = 450 Minuten)
	» » < 480 »	
0,1 »	» » 365 »	
	» » 430 »	Durchschnittszeit = 425 Minuten
	» » 480 »	C = 430 Minuten, m. V. = 38 Minuten
0,15 »	» » 120 »	
	» » 180 »	
	» » 180 »	
	» » 180 »	Durchschnittszeit = 254 Minuten
	» » 245 »	C = 245 Minuten
	» » 245 »	m. V. = 73,5 Minuten
	» » 315 »	
	» » 315 »	
	» » 345 »	
	» » 410 »	

	Zeit	Bemerkungen
0,3 %	lähmt in 70 Minuten	
	» » 70 »	
	» » 70 »	Durchschnittszeit = 81 Minuten
	» » 85 »	C = 85 Minuten
	» » 85 »	m. V. = 6,5 Minuten
	» » 85 »	
	» » 90 »	
	» » 90 »	
0,4 »	» » 45 »	
	» » 45 »	Durchschnittszeit = 45 Minuten
	» » 45 »	C = 45 Minuten
	» » 45 »	m. V. = 0 Minuten
0,5 »	» » 30 »	
	» » 30 »	Durchschnittszeit = 30 Minuten, (C = 30 Minuten, m. V. = 0 Minuten)

Anästhesierungszeiten der Mischungen von Kaliumsulfat und Novokain-HCl.

	Zeit	Bemerkungen
$\frac{0,075}{2}$ % K_2SO_4 + $\frac{0,075}{2}$ % Novokain·HCl	lähmt nicht	
$\frac{0,1}{2}$ » » + $\frac{0,05}{2}$ » »	lähmt nicht in 24 Stunden	
$\frac{0,1}{2}$ » » + $\frac{0,075}{2}$ » »	lähmt in länger als 480 Minuten	
$\frac{0,2}{2}$ » » + $\frac{0,15}{2}$ » »	lähmt in 60 Minuten	
	» » 120 »	
	» » 120 »	
	» » 155 »	
	» » 165 »	Durchschnittszeit = 177 Minuten
	» » 170 »	C = 175 Minuten
	» » 180 »	m. V. = 67 Minuten
	» » 200 »	
	» » 200 »	
	» » 200 »	
	» » 210 »	
	» » 345 »	

	Zeit	Bemerkungen
$\frac{0,3}{2}$ % K_2SO_4 + $\frac{0,3}{2}$ % Novokain-HCl	lähmt in 30 Minuten	
	» » 30 »	
	» » 55 »	Durchschnittszeit = 56 Minuten
	» » 55 »	C = 55 Minuten
	» » 55 »	m. V. = 14 Minuten
	» » 70 »	
	» » 70 »	
	» » 85 »	

Aus dieser Versuchsreihe ergibt sich zunächst in Bestätigung der vorstehenden Versuche, daß die Mischung unwirksamer Konzentrationen keine Lähmung des Nerven hervorzurufen vermag, daß dagegen die Mischungen wirksamer Konzentrationen den Eintritt der Lähmung wesentlich beschleunigen. Bei der Kombination von 0,2% Kaliumsulfat- und 0,15% Novokainchloridlösung kommt die Lähmung nach 177 Minuten zustande, während man nach der Einzelwirkung der beiden Anästhetika das arithmetische Mittel der Anästhesierungszeiten von 268 Minuten hätte erwarten sollen. Die bedeutet eine Beschleunigung um 38%. Bei der Mischung von 0,3% Kaliumsulfat und 0,3% Novokainchloridlösung sind die entsprechenden Zahlen 59 Minuten gegen 95 Minuten, die zu erwarten waren. Die Beschleunigung beträgt hier mithin 41%.

Legt man diesen Berechnungen nicht die Durchschnittswerte, sondern, was wohl richtiger ist, die Zentralwerte zugrunde, so ist eine Beschleunigung von 31% bzw. 39% eingetreten. Um zu zeigen, daß die Versuchsergebnisse außerhalb der möglichen Fehlergrenzen liegen, haben wir auch diese in Rechnung gestellt, indem wir noch die Durchschnittszahlen der mittleren Variationen der Anästhesierungszeiten des Kaliumsulfats, des Novokainchlorids und der Mischung beider von dem Zentralwert abzogen. Aber selbst dann ist noch eine deutliche Beschleunigung von 12% bzw. 24% vorhanden.

Um diese Ergebnisse noch weiter zu stützen, stellten wir an frischgefangenen Temporarien eine zweite Versuchsreihe an, bei der auch besonderes Augenmerk der Gleichheit der Temperatur geschenkt wurde, da ja Verschiedenheit der Temperaturen gerade die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen können. Die Versuche wurden deshalb

im Keller angestellt, dessen Temperatur im Laufe eines Tages kaum Schwankungen aufwies, aber auch von einem zum anderen Tage sich nur um 1° C änderte.

2. Versuchsreihe.

Kaliumsulfat.

Konzentration in %	Anästhesierungszeit				Durchschnitt	C	m. V.
0,05	269	459	552	1440	680	505	341
0,1	271	361	381	500	378	371	62
0,2	83	110	122	173	122	116	26
0,3	73	74	93	103	86	83,5	13
0,4	63	69	82	92	76,5	75,5	11
0,5	32	39	55	63	47	47	12

Novokain-HCl.

Konzentration in %	Anästhesierungszeit				Durchschnitt	C	m. V.
0,05	445	512	641	(1346)	535	576	255
0,1	187	218	248	338	248	233	45
0,2	113	129	146	186	144	137,5	22
0,3	91	101	101	126	107	101	9
0,4	69	86	89	103	87	87,5	9
0,5	68	76	87	100	83	81,5	11

Mischung beider zu gleichen Teilen.

Konzentration in %	Anästhesierungszeit					Durchschnitt	C	m. V.	Erwarteter		Beschleunigung in %		
									Durchschnitt	C	Durchschnitt	C	nach Abzug der m. V.
0,05	224	310	403	462	—	350	356	—	607	541	49	34	—
0,1	153	170	171	181	192	173	171	10	300	302	42	44	35
0,2	97	97	98	98	99	98	98	1	133	126	26	22	11
0,3	51	83	83	84	85	77	83	9	96	93	20	17	2,5
0,4	59	60	60	60	66	61	60	1	82	81	26	25	18,0
0,5	40	41	48	49	57	47	48	5	66	64	28	27	15,0

Auch durch diese ausgedehnte Versuchsreihe hat sich etwa das Gleiche zeigen lassen, wie durch die vorhergehende. Die Anästhesierungszeit (Reaktionszeit zwischen Anästhetika und Nerv) ist bei

der Mischung von Novokainchlorid und Kaliumsulfat deutlich verkürzt, gleichgültig, ob die Durchschnittswerte oder die Zentralwerte der Berechnung zugrunde gelegt werden. Die Beschleunigung beträgt 20—49%, bzw. 17—44% bei den verschiedenen Konzentrationen.

Um nun auch bei dieser Versuchsreihe zu zeigen, daß die Ergebnisse außerhalb der Fehlergrenzen liegen, haben wir diese im vorstehenden in der Weise in Rechnung gestellt, daß wir das arithmetische Mittel der mittleren Variation der Anästhesierungszeiten, die bei Kaliumsulfat und Novokainchlorid und der Mischung beider gefunden worden waren, von dem Zentralwert abzogen. Im folgenden berechneten wir hier auch noch den mittleren Fehler[1]) und setzten ihn in Rechnung.

Berechnung des mittleren Fehlers.

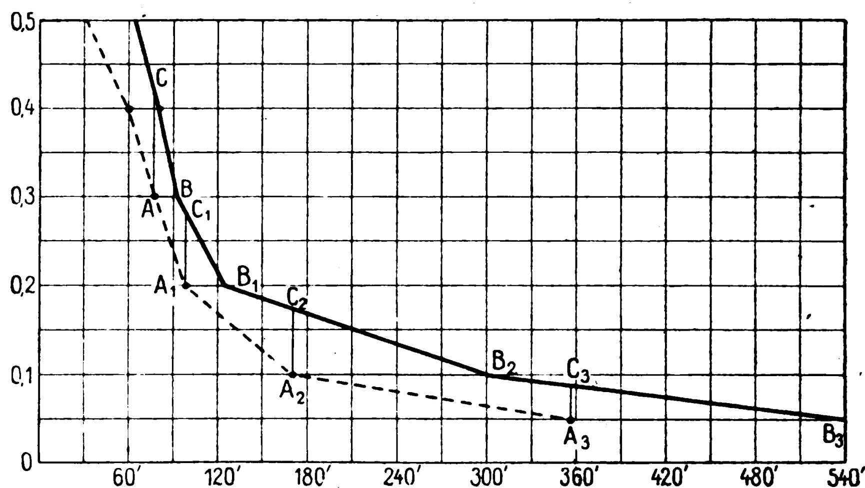
Konzentration in %	Novokain m. F. in		Kaliumsulfat m. F. in		Mischung m. F. in		Beschleunigung in		Arithmetisches Mittel des m. F. in %	Beschleunigung in % nach Abzug des m. F.
	Min.	%	Min.	%	Min.	%	Min.	%		
0,05	236	32	389	57	59	17	458	49	35	24
0,1	33	13	47	12	7,5	4	127	42	10	32
0,2	16	11	20,5	17	0,6	0,6	35	26	10	16
0,3	8	7,5	7	8	1	1	29	20	5	15
0,4	8	9	7,5	10	4	6,5	21	26	8	18
0,5	10	12	7,5	16	4,5	8,5	19	28	12	16

Aus diesen Berechnungen, die auch die möglichen Fehlergrenzen berücksichtigen, ergibt sich, daß eine Beschleunigung selbst bei diesen scharfen Bedingungen festzustellen ist. Nur bei der ersten Konzentration von 0,05% zeigt sich infolge der großen Schwankungsbreite der Anästhesierungszeiten derartig niedriger Konzentrationen, daß unter Zugrundelegung des Zentralwertes abzüglich der mittleren Variationen eine Beschleunigung nicht festzustellen ist. Bei der Berechnung des mittleren Fehlers ist aber auch hier die Beschleunigung deutlich sichtbar.

Für die folgenden Erörterungen ist die graphische Darstellung der Ergebnisse notwendig (s. Kurve), bei der man in anschaulicher Weise für jede Konzentration die Beschleunigung ablesen kann. Diese wird auf der Kurve, auf der die Linien A A_1 A_2 A_3 die gefundenen Anästhesierungszeiten, die Linien B—B_3 die erwarteten

1) m. F. (der mittlere Fehler) ist nach Ostwald-Luther, Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physiko-chemischer Messung. Herausgeg. von R. Luther und K. Drücker, Leipzig 1906, 3. Aufl. berechnet.

darstellt, durch die horizontalen Linien AB, A_1B_1 bzw. den auf der Abzisse entsprechenden Zeitabschnitten dargestellt. Die Lähmung



des Nerven ist z. B. bei der Mischung der 0,3%igen Lösungen von Kaliumsulfat und Novokainchlorid nach der Einzelwirkung der beiden Anästhetika zwar erst in *B* zu erwarten, sie tritt aber tatsächlich schon bei *A* ein. In *A*, also nach 72 Minuten langer Einwirkung, könnte eine Lähmung des Nerven nur durch höhere Konzentrationen der Mischung beider Anästhetika erwartet werden. Diese Konzentration wird bestimmt durch den Schnittpunkt *C*, der in *A* errichteten Senkrechten mit der Kurve der berechneten Konzentrationen. Bei *C* lesen wir eine Konzentration von 0,43% ab. Also nach 72 Minuten tritt die Anästhesie nicht bei einer Konzentration von 0,43% ein, wie es nach den Einzelwirkungen zu erwarten stand, sondern schon bei 0,3%igen Lösungen. Das bedeutet aber eine Wirkungsverstärkung (Potenzierung) um 30%, also um 1/3. Ähnliches ergibt sich für andere Konzentrationen, z. B. nach 180 Minuten tritt Lähmung des Nerven durch eine Mischung der 0,1%igen Lösungen der Einzelanästhetika ein. Die berechneten Konzentrationen liegen bei 0,175%igen Lösungen. Dies bedeutet eine Potenzierung von 43%.

Aus dem Vorstehenden geht deutlich die Tatsache hervor, daß die Beschleunigung der Wirkung bei Mischung von Kaliumsulfat und Novokainchloridlösungen zu einer Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel hinaus, oder was das gleiche bedeutet, zu einer Konzentrationsverminderung unter das arithmetische Mittel führt, vorausgesetzt, daß ein bestimmter Zeitpunkt ins Auge gefaßt

wird. Anders ausgedrückt, die Wirkungsbeschleunigung führt bei Beschränkung der Versuchszeit zu einem potenzierenden Synergismus. Wir schlagen vor, diesen Mechanismus, der wahrscheinlich sehr häufig vorkommt, Zeitpotenzierung zu nennen, im Gegensatz zu jenem potenzierenden Synergismus[1]), der auch bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfaktor eintritt, und den man als Konzentrationspotenzierung bezeichnen könnte.

Auf diese Weise sind die scheinbaren Widersprüche gelöst, die zwischen den Versuchsergebnissen von Gros einerseits und Kochmann und seiner Mitarbeiter andererseits bestanden haben.

Zusammenfassung.

1. Die Grenzkonzentrationen, die die Leitfähigkeit des Nervus ischiadicus des Frosches bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfaktor (praktisch in 24 Stunden) aufheben, sind bei Rana esculenta für das Kaliumion $1{,}5 \cdot 10^{-2}$, für Novokainnatriumbikarbonat 1/2400 normal, bei Rana temporaria (Sommerfrösche) liegen die entsprechenden Konzentrationen etwas niedriger und betragen etwa die Hälfte.

2. Die unwirksamen Konzentrationen beider Anästhetika bleiben auch in der Mischung unwirksam.

3. Mischungen von Novokainchlorid und Kaliumsulfat in wirksamen Konzentrationen beschleunigen im Verhältnis zu den Einzelwirkungen den Eintritt der Lähmung des Nerven.

4. Diese Wirkungsbeschleunigung führt, wie an der Hand der Kurve gezeigt wird, bei zeitlicher Beschränkung der Versuche zu einer Potenzierung.

5. Es wird vorgeschlagen, diesen Potenzierungsmechanismus Zeitpotenzierung zu nennen, im Gegensatz zur Konzentrationspotenzierung, die auch bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfaktor eintritt.

1) Vgl. M. Kochmann, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1913, Bd. 12, S. 328.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Heidelberg.

Über Harnstoffdiurese.

Von

Dr. med. et phil. **Erwin Becher** und Dr. med. **Sigurd Janssen.**

(Eingegangen am 18. I. 1923.)

I. Einleitung.

In unsere Anschauungen über die Wirkungsweise der Diuretika sind in den letzten Jahren neue Gesichtspunkte gekommen. Nimmt man als Ursache der Diurese den spezifisch funktionellen Reiz der in die Epithelien aufgenommenen Fremdsubstanzen oder die über die normale Sekretionsschwelle vermehrten Ausscheidungsprodukte an, so liegt darin in gewissem Sinne ein Verzicht auf eine weitere chemisch-physikalische Erklärung des Vorganges. Im Anschluß an die Ludwigsche Theorie haben zunächst Hans Horst Meyer und seine Schüler[1]) den Versuch gemacht, die Wirkung diuretischer Salze und des Harnstoffes in der Niere auf die osmotischen Eigenschaften der Stoffe zurückzuführen. Die in neuerer Zeit hervortretende Betonung extrarenaler Faktoren hängt gleichfalls mit dem Bestreben zusammen, die Wirkung der Diuretika mit ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften in Einklang zu bringen, die man aber nicht in der Niere, sondern am Blut und den Geweben angreifen läßt. Dazu kommt noch, daß die neuere Erkenntnis über die Entstehung der Ödeme, neben den Nierenstörungen auch den extrarenalen Faktoren immer größere Bedeutung zuerteilt, so daß es nahe liegt, bei dem Rückgang der Ödeme durch medikamentöse Beeinflussung sowohl die Funktion der Niere wie den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe zu berücksichtigen. Besonders in der Auffassung der Harnstoffdiurese spiegelt sich dieses Bestreben wieder.

1) Henderson und Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 53. — Meyer und Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie.

Die meisten bisherigen Theorien der Harnstoffdiurese gehen von der »Hydrämie« aus. Unter »Hydrämie« ist eine Verminderung der Erythrocyten bzw. des Hämoglobins im Vergleich zur Blutflüssigkeit zu verstehen. Mit diesem Ausdruck wird nichts darüber ausgesagt, ob diese Flüssigkeit normal ist, oder ob die Menge oder der Quellungszustand der Bluteiweißkörper verändert ist. Die letztere Auffassung ist die A. Ellingers[1]), der eine Herabsetzung des Wasserbindungsvermögens der Serumeiweißkörper bei Harnstoffkonzentrationen von 1 : 500 bis 1 : 2000 feststellen konnte, und auf diese entquellende Eigenschaft des Harnstoffes die diuretische Wirkung zum Teil zurückführt. Auch Cushny[2]) und Frey[3]) haben bei der Erörterung der Harnstoffdiurese von einer Vermehrung des filtrierbaren Blutwassers gesprochen. Loewi und Henderson[4]), die zuerst eine Abnahme des Hämoglobingehaltes nach intravenöser Injektion hypertonischer Harnstofflösungen beobachteten, haben diese Veränderungen als osmotische gedeutet. Aber das bekannt gute Durchdringungsvermögen des Harnstoffes durch Zellmembranen macht dieser Annahme Schwierigkeiten; ein Einwand, den sich Loewi und Henderson schon selbst gemacht haben. Heute, nachdem wir durch zahlreiche Arbeiten[5]) die ungemein rasche, gleichmäßige Verteilung des in das Blut eingespritzten Harnstoffes auf den ganzen Organismus kennen, dürfte die Erklärung der Harnstoffhydrämie auf osmotischer Grundlage fraglich sein.

Faßt man den Stand der Frage also zusammen, so scheint nach dem vorliegenden Material die extrarenale Wirkung des Harnstoffes bei der Diurese im Vordergrund zu stehen. Demgegenüber hat im Heidelberger Institut R. Schmidt[6]) einen renalen Angriffspunkt der Harnstoffdiurese an der überlebenden isolierten Froschniere dartun können. Dieser Nachweis schließt natürlich eine Mitwirkung extrarenaler Faktoren nicht aus. Wir haben es deshalb als unsere Aufgabe angesehen, die Harnstoffdiurese am Kaninchen von Neuem zu untersuchen. Die Versuchsanordnung war dabei so gewählt, daß durch den Vergleich wasserreicher und wasserarmer Tiere und von Tieren, deren Nieren entfernt waren, renale und extrarenale Faktoren nach Möglichkeit auseinandergehalten werden konnten.

---

1) A. Ellinger, Klinische Wochenschr. 1922, 1. Jhg.

2) Cushny, Journal of Physiol. 1901—1902, Bd. 27; 1921, Bd. 55.

3) Frey, Pflügers Archiv 1906, Bd. 112.

4) a. a. O.

5) Marshall und Davis, Journ. of biol. Chem. 1914. Man vergleiche Zusammenfassung der Literatur und eigene Versuche bei Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95.

6) R. Schmidt, Ebenda 1922, Bd. 95.

II. Methodik.

Es wurden die Bewegungen des Wassers, Chlors und Harnstoffes in Blut und Harn beobachtet.

Der Versuchsverlauf war folgender: Kaninchen mußten 12—72 Stunden hungern und dursten. Dann folgte eine 2—6stündige Vorversuchsperiode, und dieser der Versuch von 6—12 Stunden Dauer. Sowohl in der Vorversuchsperiode wie während des Versuchs wurde entweder 1stündlich oder 2stündlich und 3stündlich die Menge und die Harnstoff- und Chlorkonzentration des Harns, das Gewicht des Tieres und die Konzentration von Hämoglobin, Chlor und Harnstoff im Blut bestimmt.

Der Harn wurde durch Abdrücken aus der Blase gewonnen. Dieses Verfahren schlugen wir ein, um an einem Tier mehrere Versuche anstellen zu können. Wesentliche Fehler, durch ungenügendes Abdrücken, konnten wir auf Grund unserer Erfahrung vermeiden.

Die extrarenal abgegebene Wassermenge wurde aus dem Gewicht des Tieres unter Abzug des Harnes und Kotes bestimmt.

Das Chlor im Harn wurde nach Volhard titriert. Im Gesamtblut wurde es mit der Mikromethode von Bang bestimmt. Es wurden immer Doppelbestimmungen ausgeführt.

Der Harnstoff wurde im Harn mit dem Bromlaugeverfahren bestimmt. Der auf diese Weise bestimmte Stickstoff wird in den Tabellen des Anhanges mit Br.L.N. bezeichnet, da er nicht ganz dem Harnstoff N. entspricht. Im Blut wurde der Harnstoff mit derselben Methode bestimmt. Es wurden dazu 2—3 ccm Blut benötigt, die mit Trichloressigsäure enteiweißt waren.

In einzelnen Versuchen wurde der Kreatiningehalt des Harns untersucht. Die Bestimmung erfolgte kolorimetrisch nach Folin.

Der Hämoglobingehalt des Blutes wurde mit dem Fleischl-Miescherschen Hämometer bestimmt. Es wurde der Durchschnittswert von 10 bis 20 Ablesungen genommen; bei Doppelbestimmungen betrug die Abweichung 1—2%.

In den Versuchen wurde 1,5—2 g Harnstoff pro Kilogramm Tier intravenös, subkutan oder peroral gegeben. Er war in Warmblüter-Ringerlösung oder isotonischer Traubenzuckerlösung gelöst, nachdem auch wir anfangs wieder erfahren hatten, daß eine isotonische Harnstofflösung intravenös gegeben, Hämolyse und Hämoglobinurie verursacht. Der dadurch entstandene Hämoglobinverlust war zu gering, um die Hämoglobinwerte wesentlich zu verändern.

Die Größe der Diurese ist merklich von der Art der vorangegangenen Fütterung abhängig. Es wurde deshalb im Anhang neben der Dauer der Hunger- und Durstperiode die vorhergegangene Fütterung beigefügt. Die größte Diurese beobachteten wir, wie Loewi[1]), nach Rübenfutter; nach Kohl und Kartoffeln ist die Diurese geringer, ganz gering nach Hafer und Heu mit Wasser.

III. Die Schätzung der absoluten Werte.

Vergleicht man während der verschiedenen Perioden eines Versuches den jeweiligen Verdünnungsgrad des Blutes, gemessen an

1) Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.

den prozentualen Hämoglobinwerten, und die gleichzeitig ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge, so erhält man annähernd ein Bild von dem Vorgang des Flüssigkeitsaustausches, der zwischen dem Blut, den Geweben und der Niere vor sich geht. Es erscheint wünschenswert, die Größe dieses Austausches wenigstens einigermaßen zahlenmäßig zu erfassen, wie das seit den ersten derartigen Berechnungen von Magnus[1]) häufiger durchgeführt worden ist. Einer derartigen Bilanzrechnung kann aber eine gewisse Gültigkeit nur zugesprochen werden unter der Voraussetzung:

1. daß die Gesamtblutmenge des Versuchstieres als $^1/_{14}$ seines Körpergewichts angesehen werden kann;

2. daß die prozentualen Hämoglobinwerte ein Abbild der Änderung des Gesamtblutvolumens geben;

3. daß die nach außen abgegebene Wassermenge bekannt ist.

Die Berechtigung der ersten Annahme, die Größe der Gesamtblutmenge gleich dem 14. Teil des Körpergewichts anzunehmen, stützt sich auf die Berechnung von Magnus[1]), der zeigen konnte, daß auch unter Zugrundelegung eines höheren Wertes (Gesamtblutmenge = $^1/_{10}$ des Körpergewichts) kein wesentlicher Fehler in der Berechnung entsteht. Auch haben neuere Untersuchungen amerikanischer Autoren[2]), die die Größe der Gesamtblutmenge mit Vitalrot bestimmten, dieses Verhältnis zum Körpergewicht wieder bestätigt.

Die zweite Voraussetzung, daß die prozentualen Hämoglobinwerte ein richtiges Bild von den Veränderungen der Gesamtblutmenge geben, trifft nur in angenähertem Maße zu. Durch die Untersuchungen von Becher[3]) und Nonnenbruch[2]) ist aber klargestellt worden, daß die Beobachtung der Erythrocytenzahl jedenfalls die zuverlässigste Methode ist; die Beobachtung der prozentualen Hämoglobinwerte ist prinzipiell dasselbe.

Zur dritten Voraussetzung, daß die nach außen abgegebene Flüssigkeitsmenge bekannt ist, ist zu bemerken, daß die ausgeschiedene Harnmenge in unseren Versuchen nicht den vollen Wert für den Flüssigkeitsverlust des Blutes ergibt. Will man eine Bilanz der dem Blut zufließenden und abfließenden Flüssigkeit aufstellen, so gehört in die Rechnung auch die vom Organismus auf extrarenalem Weg abgegebene Flüssigkeitsmenge, also das von Lunge, Luftwegen

1) Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45.

2) Hooper, Shmith, Seet und Whipple, Americ. journ. of Physiol. 1920, Bd. 51; 1921, Bd. 56.

3) E. Becher, Med. Klinik 1920, Nr. 42. — Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91.

und Haut abgedunstete Wasser und die einer Berechnung ganz unzugängliche Flüssigkeitsausscheidung in den Darm. Während man gezwungen ist, letztere zu vernachlässigen, ist die bei der Atmung abgegebene Wassermenge einer Berechnung aus dem Körpergewicht zugänglich, unter Berücksichtigung des Verlustes durch Kot und durch Blutentnahme. Hingegen besteht noch ein anderer Einwand, daß diese Gewichtsabnahme nicht nur Wasserverlust ist, sondern daß auch die Größe der Kohlensäureabgabe den Gewichtsverlust mitbestimmt. Dieser Fehler ist aber sehr klein, wie folgende Überlegung lehrt. Die Dissertation von Baumgartner[1]), die sich mit der Berechnung der extrarenalen Wasserabgabe durch Lungen und Haut unter Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten beschäftigt, zeigt, daß die Gewichte (nicht Volumina!) des aufgenommenen Sauerstoffes und der abgegebenen Kohlensäure gleich sind, wenn der respiratorische Quotient 0,72 beträgt. Der respiratorische Quotient hungernder Kaninchen entspricht nicht ganz diesem Wert. Aber die Abweichungen, die dadurch entstehen, liegen innerhalb der Wägefehler:

Aus Stoffwechselversuchen von Grafe und Freund[2]) entnehmen wir z. B., daß Kaninchen, die unter denselben experimentellen Bedingungen standen wie unsere Tiere, bei einem Gewicht von 3300 g nach 12stündiger Hungerperiode 0,44 l = 0,6 g Sauerstoff pro Kilogramm und Stunde aufnahmen und 0,40 l = 0,8 g Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde abgaben. Die Gewichtsdifferenz beträgt also pro Stunde und Kilogramm 0,2 g; bei einem Kaninchen von 3 kg in 2 Stunden 1,2 g. Das ist ein Wert, der in unseren Versuchen innerhalb der Versuchsfehler (z. B. Harnabdrücken) liegt.

Ein extrarenaler Gewichtsverlust über 0,2—0,4 g pro Kilogramm und Stunde wäre danach auf extrarenale Wasserabgabe zu beziehen.

Setzt man den Wert der geschätzten Blutmenge und die absoluten Werte der renalen und extrarenalen Ausscheidung miteinander in Beziehung, so ergibt sich die Gleichung:

Zustrom aus dem Gewebe = Blutmenge um 11 Uhr — Blutmenge um 9 Uhr + renalem und extrarenalem Wasserverlust.

Darin ist nur der Zustrom aus dem Gewebe unbekannt, also berechenbar. Es sei aber nochmals hervorgehoben, daß der so berechnete Wert des Flüssigkeitstromes vom Gewebe ins Blut unter dem tatsächlichen Werte bleibt, da die vom Blut in den Darm und in die übrigen Drüsen abgegebene Flüssigkeitsmenge in der Rechnung unberücksichtigt ist.

1) Basel 1921.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 67.

Auf dieselbe Weise läßt sich eine Chlor- und Harnstoffbilanz ziehen. Soweit es möglich war, wurden alle Versuche auf diese Weise berechnet; die erhaltenen Resultate sind eindeutig.

VI. Versuchsergebnisse.

1. Normalversuche.

Zuerst seien die Resultate einiger Normalversuche mitgeteilt, die unter gleichen Bedingungen (Hunger, Durst, Vorperiode) ausgeführt wurden wie die Harnstoffversuche. Im ganzen wurden zehn Normalversuche angestellt, von denen vier hier wiedergegeben werden. Unter ihnen kann man zwei Verlaufstypen unterscheiden, die sich auch in den Harnstoffversuchen wiederfinden.

Der einfachere Typ, wie ihn die Versuche in Tabelle 1 wiedergeben, zeichnet sich durch konstante Hämoglobinwerte, eine gleichmäßig abnehmende renale und extrarenale Wasserabgabe und eine ungefähr gleichmäßige Chlorausscheidung aus.

Tabelle 1.

Normalversuche. Wasserbilanz.

Versuch Nr.		Zeit						Bemerkungen
		$7^h 00'$ bis $9^h 00'$ a. m.	$9^h 00'$ bis $11^h 00'$ a. m.	$11^h 00'$ a. m. bis $1^h 00'$ p. m.	$1^h 00'$ bis $3^h 00'$ p. m.	$3^h 00'$ bis $5^h 00'$ p. m.	$5^h 00'$ bis $7^h 00'$ p. m.	
1	Gesamtblutmenge in g	235	238	238	242	238	—	Kaninchen Nr. 1, 3300 g Gewicht. Fütterung: Hafer und Gras. 14 Stunden gehungert.
	Gesamtgewichtsverlust in g . .	—	15	13	7	6	—	
	Harnmenge in ccm	—	5	8,5	2,5	6	—	
	Extrarenaler Gewichtsverlust .	—	10	4,5	4,5	0	—	Die Gesamtblutmenge schwankt im Verlauf des Versuches um ± 1%.
	Zustrom aus dem Gewebe ins Blut	—	+ 18	+ 13	+ 11	+ 0	—	
2	Gesamtblutmenge in g	223	219	226	228	214	—	Kaninchen Nr. 1, 3120 g Gewicht. Fütterung: Hafer und Gras. 14 Stunden gehungert.
	Gesamtgewichtsverlust in g . .	—	1	20	5	5	—	
	Harnmenge in ccm	—	1	1,9	1,7	0,8	—	
	Extrarenaler Gewichtsverlust .	—	0	18	3	4	—	Die Gesamtblutmenge schwankt um ± 3%.
	Zustrom aus dem Gewebe ins Blut	—	— 3	+ 25	+ 7	— 9	—	

Der andere Typ, er ist in den Versuchen der Tabelle 2 vertreten, wird durch hinzukommende Faktoren kompliziert; er weist größere Schwankungen der Hämoglobinwerte und eine Steigerung der extrarenalen Wasserabgabe um die Mittagszeit auf.

Tabelle 2.

Normalversuche. Wasserbilanz.

Versuch Nr.		Zeit: 7h 00′ bis 9h 00′ a. m.	9h 00′ bis 11h 00′ a. m.	11h 00′ a. m. bis 1h 00′ p. m.	1h 00′ bis 3h 00′ p. m.	3h 00′ bis 5h 00′ p. m.	5h 00′ bis 7h 00′ p. m.	Bemerkungen
4	Gesamtblutmenge in g	208	204	216	204	169	—	Kaninchen Nr. 2. Fütterung: Kartoffel. Gehungert seit 12 Stunden.
	Gesamtgewichtsverlust in g . .	20	23	22	30	30	10	
	Harnmenge in ccm	8	14	12	13	20	16	
	Extrarenaler Gewichtsverlust .	12	8	10	17	10	8	Die Gesamtblutmenge nimmt um 7,2% zu.
	Zustrom aus dem Gewebe ins Blut	3	19	34	18	23	?	
5	Gesamtblutmenge in g	134	126	146	158	160	162	Kaninchen Nr. 3. 1850 g Gewicht. Fütterung: Kohl und Hafer. Seit 12 Stunden gehungert.
	Gesamtgewichtsverlust in g . .	10	10	20	30	15	10	
	Harnmenge in ccm	4	7,5	7,5	5	4	7,5	
	Extrarenaler Gewichtsverlust .	6	5	13	25	11	2,5	Die Gesamtblutmenge nimmt um 16% ab.
	Zustrom aus dem Gewebe ins Blut	2	30	32	32	17	27	

Neben dem ungestörten Verlauf des Wasserwechsels beim hungernden Versuchstier (Tabelle 1) finden wir also in einem Teil der Versuche einen abweichenden Befund in der Mittagszeit, nämlich einen vermehrten extrarenalen Gewichtsverlust (Tabelle 2). Da die Versuche in dem heißen Sommer 1921 gemacht wurden, ist es wohl außer Zweifel, daß die gesteigerte Wasserabgabe durch die Lungen am Mittag eine Folge der Tachypnoe ist, durch die das Kaninchen seine physikalische Wärmeregulation in erster Linie besorgt.

Die Ausscheidung von Chlor, Harnstoff und Kreatinin zeigt in den Normalversuchen keine großen Schwankungen. Im Gesamtblut nimmt das Kochsalz allmälich zu.

2. Harnstoffversuche.

Der verhältnismäßig einfache Verlauf der Normalversuche wird durch Harnstoffgaben in sehr verwickelter Weise verändert.

Dabei ist ein Nebenumstand zu erwähnen, daß nämlich nach subkutaner Injektion von 10—15 ccm hypertonischer Harnstofflösung manche Tiere kollabierten. Sie schrien anfangs laut auf, blieben dann einige Zeit in Seitenlage, um sich nach 5—10 Minuten wieder zu erholen.

Ganz anders sind Störungen zu beurteilen, die nach intravenöser Injektion an solchen Tieren eintreten, die länger gehungert und gedurstet hatten. Während und nach Wasserverlusten, die für die Tiere offenbar zu groß waren, gingen sie unter Krämpfen ein. Es dürfte diese Krampfwirkung[1]) als eine Folge der Austrocknung der Gewebe, speziell des Nervensystems aufzufassen sein. Damit stimmt überein, daß in einigen Fällen die Tiere durch subkutane Infusion von Kochsalzlösung gerettet werden konnten.

a) Wasserbewegung.

Wir verfügen über 20 Diureseversuche an Kaninchen mit erhaltenen Nieren. Fünf Versuche sind davon in Tabelle 3 wiedergegeben. Im Anhang befinden sich einige ausführliche Beispiele, die den ganzen Verlauf eines Versuchs veranschaulichen. Die Besprechung soll hier an Hand der Tabelle 3 erfolgen, welche auf Grund der gewonnenen Bestimmungen die Resultate über die Wasserbewegung enthält. In der Anordnung entspricht Tabelle 3 den Tabellen 1 und 2. Bei der Berechnung der vom Gewebe zum Blut zugeströmten Flüssigkeitsmenge ist die mit dem Harnstoff eingespritzte Flüssigkeit abgezogen.

Der Gesamtgewichtsverlust ist unmittelbar nach der Harnstoffgabe am größten und sinkt dann in den folgenden 4—6 Stunden auf oder unter den Durchschnittswert der Vorversuchsperiode herab. Dieser Verlauf ist regelmäßig; nur in einigen Versuchen tritt der größte Gewichtsverlust etwas später ein. Die Ursache dafür ergibt ein Vergleich zwischen der renalen und extrarenalen Wasserabgabe. In einem Teil der Versuche übernimmt nämlich die Niere die gesamte Mehrausscheidung, z. B. in Versuch 13 (Tabelle 3), während sich die Wasserabgabe durch die Lungen nicht ändert. In andern Versuchen verteilt sich

1) Krampfwirkung von Harnstoff bei Limbourg, Arch. f exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 24; nach Purindiurese, Nonnenbruch, Ebenda 1921, Bd. 91. — Grunwald, Ebenda 1908/9, Bd. 60.

Tabelle 3.

Wasserbilanz nach Harnstoffgabe.

Versuch Nr.		Zeit $7^h 00'$ a. m.	$9^h 00'$ a. m.	$11^h 00'$ a. m.	$1^h 00'$ p. m.	$3^h 00'$ p. m.	$5^h 00'$ p. m.	$7^h 00'$ p. m.	Bemerkungen
11	Gesamtblutmenge in g	—	238	235	247	264	264	264	Kaninchen Nr. 1. 3300 g Gewicht. Fütterung: rote Rüben. 13½ Stunden gehungert. Um $10^h 00'$ 6,16 g Harnstoff in 14 ccm Aq. dest. intravenös. Geringe Hämoglobinurie. Zunahme der Gesamtblutmenge im Verlauf des Versuchs um 11%.
	Gesamtgewichtsverlust in g	—	—	24	20	70	25	—	
	Harnmenge in ccm	—	—	3	4,5	37	15	—	
	Extrarenaler Gewichtsverlust	—	—	21	15	33	0	—	
	Zustrom aus dem Gewebe	—	—	+ 24	+ 15	+ 87	+ 12	—	
14	Gesamtblutmenge in g	114	109	115	113	110	111	118	Kaninchen Nr. 2. 3190 g Gewicht. Fütterung: Kohl, Hafer. 12 Stunden gehungert. Um $9^h 05'$ 3,1 g Harnstoff in 10 ccm Aq. dest. intravenös. Die Gesamtblutmenge schwankt im Versuchsverlauf um ± 11%.
	Gesamtgewichtsverlust in g	—	5	45	30	25	—	—	
	Harnmenge in ccm	—	2,5	24	18	15	—	—	
	Extrarenaler Gewichtsverlust	—	2,5	21	12	10	—	—	
	Zustrom aus dem Gewebe	—	0	+ 41	+ 28	+ 22	—	—	
21	Gesamtblutmenge in g	201	222	230	225	220	229	200	Kaninchen Nr. 2. 2940 g Gewicht. Fütterung: Kartoffeln, am letzten Tag Heu und Wasser. Seit 24 Stunden gehungert. $9^h 25'$ 4,5 g Harnstoff in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös. Die Gesamtblutmenge schwankt um + 6% und — 9%.
	Gesamtgewichtsverlust in g	—	30	35	55	35	20	12	
	Harnmenge in ccm	—	6	29	35	22	9,6	3	
	Extrarenaler Gewichtsverlust	—	24	6	20	13	10	9	
	Zustrom aus dem Gewebe	—	+ 40	+ 35	+ 50	+ 30	+ 29	+ 12	

Versuch Nr.		Zeit 7h 30′ a. m.	8h 00′ a. m.	9h 00′ a. m.	10h 00′ a. m.	11h 00′ a. m.	12h 00′ mittags	1h 00′ p. m.	2h 15′ p. m.	3h 15′ p. m.	5h 00′ p. m.	7h 00′ p. m.	Bemerkungen
20	Gesamtblutmenge in g	218	227	258	258	224	223	239	257	237	211	205	Kaninchen Nr. 2. Fütterung: Kartoffel. Dann
	Gesamtgewichtsverlust in g . .	—	—	20	10	55	25	30	20		20	20	24 Stunden gehungert.
	Harnmenge in ccm	—	—	2,7	4,4	43	15,7	7	15,5	3,5	7	6	Um $10^h 17'$ 4,5 g Harnstoff intravenös.
	Extrarenaler Gewichtsverlust .	—	—	17,3	5,6	12	9,3	23	1		13	14	Im Blut zeitweise Aderlaßhydrämie durch Blut-
	Zustrom aus dem Gewebe	—	—	+ 51	+ 10	+ 6	+ 24	+ 46	+ 18		— 8	+ 14	entnahme zur Blutharnstoffbestimmung.

Versuch Nr.		Zeit 6h 00′ a. m.	8h 00′ a. m.	10h 00′ a. m.	11h 00′ a. m.	1h 00′ p. m.	3h 00′ p. m.	5h 00′ p. m.	Bemerkungen
19	Gesamtblutmenge in g	176	176	178	180	176	176	168	Kaninchen Nr. 4. 2460 g Gewicht. Fütterung:
	Gesamtgewichtsverlust in g	—	8	7	30	53	54	23	Kartoffel. Seit 24 Stunden gehungert.
	Harnmenge in ccm	—	4	5	25	44	43	17	$10^h 10'$ 3,6 g Harnstoff in Ringerlösung in-
	Extrarenaler Gewichtsverlust	—	4	2	5	9	11	6	travenös.
	Zustrom aus dem Gewebe	—	—	+ 10	+ 22	+ 43	+ 60	+ 15	Zunahme der Gesamtblutmenge um + 3,4% und — 9%.

Versuch Nr.		Zeit 6h 00′ a. m.	9h 00′ a. m.	12h 00′ mittags	3h 00′ p. m.	6h 00′ p. m.	Bemerkungen
13	Gesamtblutmenge in g	133	131	129	126	120	Kaninchen Nr. 3. 1860 g Gewicht. Fütterung: Kartoffel.
	Gesamtgewichtsverlust in g	—	20	67	23	20	Seit 23 Stunden gehungert.
	Harnmenge in ccm	—	5	51	12	7	Um $9^h 30'$ 2,7 g Harnstoff in 12 ccm isotonischer Trauben-
	Extrarenaler Gewichtsverlust	—	15	16	11	13	zuckerlösung intravenös.
	Zustrom aus dem Gewebe	—	+ 18	+ 53	+ 20	+ 14	Abnahme der Gesamtblutmenge um 9%.

die Mehrausscheidung gleichmäßig auf renalem und extrarenalem Weg. In Versuch 20 übernimmt der extrarenale Weg zeitweise den Hauptanteil der Wasserabgabe und die Kurve der Harnabsonderung erhält dadurch zwei Gipfel. Die regelmäßige Kurve des Gesamtgewichtsverlusts setzt sich also zusammen aus den unregelmäßigeren Kurven der renalen und extrarenalen Ausscheidung, deren Ablauf einzeln betrachtet, dem Verständnis erschwert wäre. Es findet sich in unsern Versuchen in einem Teil der Versuche außer einer vermehrten renalen Ausscheidung eine gesteigerte extrarenale. Dieser Befund einer Mehrausscheidung durch die Lungen ist aber entsprechend den Beobachtungen an den Normalversuchen als eine Folge physikalischer Wärmeregulation durch Tachypnoe aufzufassen und kann deshalb nicht als Harnstoffwirkung angesehen werden. In spätern Versuchen, die unter bessern Kautelen angestellt werden konnten (mit einer sehr genauen Wage und bei einigermaßen gleichmäßigen klimatischen Verhältnissen), ließ sich erweisen, daß der fortschreitende extrarenale Gewichtsverlust der Hungerkaninchen nach Harnstoffinjektion keinerlei Zunahme zu erfahren braucht; er bleibt vielmehr in einer großen Reihe von Versuchen gleich oder nimmt sogar ab. Einige solcher Versuche seien in Tabelle 4 beigefügt.

Im Blut kommen die während der Harnstoffdiurese stattfindenden starken Wasserverschiebungen des Organismus nicht in gesetzmäßiger Weise zum Ausdruck. Es sei hervorgehoben, daß wir die in der Literatur angeführte »Harnstoffhydrämie« nicht regelmäßig beobachtet haben. Es können vielmehr während der Diurese die Harnglobinwerte gleichbleiben, abnehmen oder sogar zunehmen. In einzelnen

Tabelle 4.

Versuch 1.

Kaninchen von 1889 g Gewicht.

Extrarenaler Gewichtsverlust g/Stunde	Harn ccm/Stunde
3,36	4
3,27	1,6
2,5 g Harnstoff in 7 ccm physiologische NaCl-Lösung intravenös.	
2,61	24
2,54	14,2
3,3	13,8
4,13	4,8

Versuch 2.

Kaninchen von 2598 g Gewicht.

Extrarenaler Gewichtsverlust g/Stunde	Harn ccm/Stunde
3,88	2,3
4,00	9,0
4,64	6,0
3,9 g Harnstoff in 10 ccm physiologische NaCl-Lösung intravenös.	
4,00	38,1
2,4	30,7
3,12	14,3

Versuch 3.

Kaninchen von 2525 g Gewicht.

Extrarenaler Gewichtsverlust g/Stunde	Harn ccm/Stunde
4,64	—
5,76	—
7,0	6
2,46 g Harnstoff in 10 ccm physiologische NaCl-Lösung subkutan.	
4,44	12
2,54	10
3,3	7

Versuch 4.

Kaninchen von 3940 g Gewicht.

Extrarenaler Gewichtsverlust g/Stunde	Harn ccm/Stunde
9,8	8,4
8,4	11,4
—	4,6
5,9 g Harnstoff in 15 ccm physiologische NaCl-Lösung intravenös.	
—	44,4
4,2	28,1
4,64	32,0
6,75	16,7
6,67	16,7
—	16,3
4,4	—

Versuchen wechseln Zunahme und Abnahme des Hämoglobingehaltes miteinander ab. Als Beleg seien die relativen Schwankungen der Blutmenge mit dem diuretischen Effekt[1]) des betreffenden Versuchs in Tabelle 5 verglichen.

Tabelle 5.

Vergleich der Schwankungen des Gesamtblutes mit dem diuretischen Effekt.

Versuch Nr.	Schwankungen der Blutmenge in %	Diuretischer Effekt	Bemerkungen
11	+ 23	6	13½ Stunden gehungert. 2 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
13	— 9	3	23 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
14	± 11	1,9	12 Stunden gehungert. 1 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
18	+ 23	4,6	24 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
19	+ 3,4 — 9	4,8	24 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.

1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 24. Der diuretische Effekt wird berechnet als die Mehrausscheidung der Nieren während der Diurese, auf 100 g Tier berechnet. Es wird dabei vorausgesetzt, daß während der Zeit der Diurese die normale Harnausscheidung, die in der Vorversuchsperiode bestimmt ist, ohne Diuretikum gleich geblieben wäre.

Versuch Nr.	Schwankungen der Blutmenge in %	Diuretischer Effekt	Bemerkungen
20	+ 17 — 5	2,4	24 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
21	+ 6 — 9	2,4	24 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
15	— 11	3,4	72 Stunden gehungert. 2 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
22	— 12	1,7	68 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös.
23	— 13	0	144 Stunden gehungert. 1,3 g Harnstoff pro Kilogramm intravenös. Exitus.
25	+ 9 — 8	2,8	24 Stunden gehungert. 1,7 g Harnstoff subkutan.
26	— 30	?	24 Stunden gehungert. 2 g Harnstoff subkutan. Exitus und Kollaps.
27	+ 11 — 4	0,7	39 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff subkutan. Kollaps.
28	+ 11	2,5	44 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff subkutan.
29	?	1,7	61 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff subkutan.
30	+ 4	3,3	48 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff peroral.
31	?	0,6	41 Stunden gehungert. 1,5 g Harnstoff peroral.

Die in der Tabelle 5 angegebenen maximalen Schwankungen der Gesamtblutmenge nach oben (+) und unten (—) zeigen, wie verschieden sich das Verhältnis von Blutflüssigkeit zum Hämoglobin gestalten kann.

Verfolgt man aber den zeitlichen Verlauf dieser Schwankungen in jeden einzelnen Versuch, so kann man aus dem mannigfaltigen Bild einzelne sich wiederholende Vorgänge herauslesen. So zeigen einige unserer Versuche sofort nach der intravenösen Harnstoffinjektion ein Absinken der prozentualen Hämoglobinwerte von kurzer Dauer (bis zu einer halben Stunde). Diese Blutverdünnung beruht nicht auf der Injektion des Lösungsmittels, denn Kontrolluntersuchungen ergaben, daß die Einspritzung einer gleichen Menge Kochsalz-, Ringer- oder Traubenzuckerlösung die Hämoglobinkonzentration nicht beeinflußt. Man kann diese frühe, kurze Hydrämie auf osmotische Vor-

gänge zurückführen. Für die Diurese ist sie aber nicht entscheidend, denn in mehreren Versuchen fehlt sie, obwohl wir besonders danach fahndeten. Außerdem wird diese kurze Frühhydrämie von der Diurese lange Zeit überdauert.

Außer dieser frühen Hydrämie haben wir auch eine erst später eintretende beobachten können. Sie setzt erst während der Diurese ein, zeigt geringere Ausschläge und klingt langsamer ab. Zuweilen überdauert sie die Diurese.

Von größerem Interesse als eine Hämoglobinverminderung ist die Hämoglobinvermehrung, denn sie steht im Gegensatz zu den bisherigen Beobachtungen. Eine Blutveränderung durch Schock kommt in diesen Versuchen nicht in Frage. Zum Teil ist sie aber von der Vorbehandlung der Tiere abhängig, denn sie findet sich bei Kaninchen, die längere Zeit gehungert und gedurstet hatten, und von denen vielleicht einige chlorarm ernährt waren. Aber nicht alle so vorbehandelten Tiere zeigten diese »Bluteindickung«, es müssen andere, uns unbekannt gebliebene Einflüsse mit hineingespielt haben. Eine Diurese kann trotz dieser »Bluteindickung« stattfinden.

Die Änderung der Gesamtblutmenge allein kann nicht die Ursache der Diurese sein, da sie unabhängig von ihr verläuft. Die Quelle der während der Diurese zutage tretenden Wassermenge ergibt die Wasserbilanzberechnung. Sie zeigt einen beträchtlich vermehrten Flüssigkeitsstrom aus dem Gewebe ins Blut. Dieser Zustrom kann nicht immer in den Hämoglobinwerten zum Ausdruck kommen, nämlich dann, wenn er durch einen gleichgroßen Abstrom ausgeglichen wird. Eine Volumenvermehrung des Gesamtblutes tritt nur dann ein, wenn der Wasserabstrom hinter dem Zustrom zurückbleibt. Ja, aus der Bilanzberechnung ergibt sich sogar, daß in einigen unserer Versuche, in denen es zu einer Verminderung des Blutvolumen kommt, trotzdem eine vermehrte Flüssigkeitsmenge aus dem Gewebe durch das Blut in den Harn geflossen ist. Die stärkere Wasserabgabe verhinderte eine Ansammlung im Blut.

b) Kochsalzbewegung.

In unseren Versuchen ist die absolute Kochsalzausscheidung nach Harnstoff vermehrt und verläuft der des Wassers ungefähr parallel. Im Beginn der Diurese sinkt die Kochsalzkonzentration etwas. Im Blut findet sich eine Zunahme der absoluten und prozentualen Kochsalzwerte.

Die Bilanz der absoluten Werte (Tabelle 6) zeigt im Anfang der Harnstoffdiurese eine gesteigerte Kochsalzwanderung vom Gewebe ins

Blut. Im weiteren Verlauf kann es aber, wie die Tabelle zeigt, zu einem von der Nierensekretion unabhängigen Kochsalzabstrom aus dem Blut kommen; ob es dabei in die Gewebe oder in den Darm geht, läßt sich nicht mehr feststellen.

Tabelle 6.

Bilanz der absoluten Kochsalzmengen.

Versuch Nr.		Zeit $7^h\ 00'$ a. m.	$9^h\ 00'$ a. m.	$11^h\ 00'$ a. m.	$1^h\ 00'$ p. m.	$3^h\ 00'$ p. m.	$5^h\ 00'$ p. m.	$7^h\ 00'$ p. m.	Bemerkungen
11	Gesamtkochsalz im Blut in g	—	1,216	1,295	1,235	—	—	—	Kaninchen Nr. 1 3300 g Gewicht.
	Gesamtkochsalz im Harn in g	—	—	0,049	0,034	—	—	—	Um $10^h\ 00'$ 6,16 g Harnstoff in 14 ccm Aqua destillata intravenös.
	Kochsalzbewegung zwischen Gewebe und Blut in g . .	—	—	+ 0,128	+ 0,008	—	—	—	Zunahme der Gesamtblutmenge um 23%.
21	Gesamtkochsalz im Blut in g	—	0,953	1,067	1,026	1,045	1,097	1,066	Kaninchen Nr. 2 2940 g Gewicht.
	Gesamtkochsalz im Harn in g	—	—	0,090	0,068	0,051	0,011	0,008	Um $9^h\ 25'$ 4,5 g Harnstoff in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung.
	Kochsalzbewegung zwischen Gewebe und Blut in g . .	—	—	+ 0,232	— 0,042	+ 0,019	+ 0,052	— 0,037	Zunahme der Gesamtblutmenge um + 6%. Abnahme der Gesamtblutmenge um — 9%.
25	Gesamtkochsalz im Blut in g	0,881	0,809	0,941	0,878	0,844	0,949	—	Kaninchen Nr. 2. 2715 g Gewicht.
	Gesamtkochsalz im Harn in g	—	0,028	0,039	0,025	0,019	0,011	—	Um $9^h\ 30'$ 4,75 g Harnstoff in 15 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung subkutan (2 ccm davon intravenös).
	Kochsalzbewegung zwischen Gewebe und Blut in g . .	—	+ 0,044	+ 0,171	— 0,046	— 0,014	+ 0,114	—	Schwankungen der Gesamtblutmenge um + 9% und — 8%.

c) Harnstoffbewegung.

Der Harnstoff, wir verstehen darunter im folgenden den durch die Bromlauge bestimmten Teil des Harnstickstoffes, wird kurz nach der Injektion in der absolut größten Menge ausgeschieden. Die absoluten Mengen sinken nach dem Maximum im Anfang allmählich ab. Es wird mit der größten Wassermenge auch die größte Harnstoffmenge ausgeschieden.

Im weiteren Verlauf überdauert die Mehrausscheidung des Harnstoffes die des Wassers; die Folge davon ist ein Anstieg der Harnstoffkonzentration am Ende der Diurese über die der Vorperiode.

In letzter Zeit hat Adolph[1]) die Harnstoffausscheidung unter anderen auch noch am wasserreichen und wasserarmen Menschen untersucht. Er fand, daß der Wasserreiche während der Harnstoffdiurese bis zum Ende der Diurese den Harnstoff in gleicher Konzentration ausscheidet; der Wasserarme dagegen konzentriert am Ende der Diurese den Harnstoff ebenso wie unsere Hungerkaninchen.

d) Harnstoffgaben.

Im Blut ist die Harnstoffkonzentration nach der Zuführung stark erhöht; sie nimmt allmählich ab, bleibt aber in vielen Fällen über die Diurese hinaus erhöht.

Um über die Verteilung des eingeführten Harnstoffes einen Einblick zu gewinnen, soll für den Harnstoff dieselbe Bilanz gezogen werden, wie es für Wasser und Kochsalz geschehen ist. Der größte Teil des eingespritzten Harnstoffes verschwindet schnell aus dem Blut. Tabelle 7 enthält die Bilanz zweier Versuche, in denen die Harnstoffkonzentration in 8 bzw. 15 Minuten nach der intravenösen Injektion bestimmt wurde. Aus der Harnstoffkonzentration und der geschätzten Menge des Gesamtblutes kann man die im Blute kreisende Harnstoffmenge berechnen.

Aus dieser Berechnung geht hervor, daß sich, unter Abzug des schon in der Vorperiode im Blut befindlichen Harnstoffes, nur noch 12—14% der eingespritzten Menge im Blut befinden; es ist also der größte Teil bereits aus dem Blut verschwunden; trotz der gleichmäßigen Verteilung dauert aber die Diurese noch stundenlang an.

Auf diese Versuche werden wir noch zurückkommen, weil das schnelle Verschwinden des Harnstoffs aus dem Blut, abgesehen von den ersten Minuten nach der Injektion, die Mitwirkung osmotischer Vorgänge bei der Diurese ausschließt. Im weiteren Verlaufe der

---

1) Adolph, Journ. of physiol. 1921, Bd. 55.

Tabelle 7.

Bilanz der absoluten Harnstoff-(Br.L.N.-)Mengen kurz nach der intravenösen Harnstoffinjektion.

	Gesamtblutmenge in g	Br.L.N. in %	Absol. Br.L.N. in g	Bemerkungen
		Versuch 15.		
Vor der Harnstoffinjektion	97	0,024	0,0233	—
20 Minuten nach der Injektion von 2,7 g Harnstoff = 1,26 g N	97,3	0,189	0,184	0,184 — 0,023 = 0,161 g. $\frac{0,161}{1,26} = \frac{x}{100}$; $x = 12,8\%$.
		Versuch 16.		
Vor der Injektion	208	0,010	0,0208	—
8 Minuten nach der Injektion von 4,9 g Harnstoff = 2,29 g N	243	0,161	0,351	0,351 — 0,020 = 0,331 g. $\frac{0,331}{2,29} = \frac{x}{100}$; $x = 14,4\%$.

Diurese verschiebt sich die Harnstoffverteilung zwischen Blut und Gewebe noch mehr zugunsten des Gewebeanteiles. In Tabelle 8 sind die absoluten Werte des Versuchs 20 angeführt.

Tabelle 8.

Bilanz der absoluten Br.L.N.-Mengen.

Zeit	Gesamtblutmenge in g	Br.L.N. im Blut in %	Absolut. Br.L.N. im Blut in g	Br.L.N. im Harn in %	Absolut. Br.L.N. im Harn in g	Harnmenge in ccm
8^h 00′ a. m.	227	0,018	0,041	0,668	—	—
10^h 00′ a. m.	258	0,016	0,041	0,690	0,030	7,1
10^h 17′ a. m.	Injektion von 4,5 g Harnstoff = 2,1 g N in Ringerlösung.					
11^h 00′ a. m.	224	0,074	0,166	0,797	0,343	43
2^h 15′ p. m.	257	0,039	0,100	3,536	0,843	38
7^h 00′ p. m.	205	0,029	0,059	3,203	0,510	14,6

Die eingespritzte Harnstoffmenge würde sich als N verteilen auf:

Zeit	Gewebe in g	Blut in g	Harn in g
11^h 00′ a. m.	1,662	0,125	0,313
2^h 15′ p. m.	0,915	0,059	1,126
7^h 00′ p. m.	0,467	0,018	1,615

Auch in dieser Berechnung wird der normale Harnstoffgehalt des Blutes und Harnes der Vorperiode für den weiteren Versuch als gleich angenommen und abgezogen. Es ergibt sich aus der Bilanz, daß von der eingespritzten Harnstoffmenge

nach 45 Minuten	5,9 % im Blut	79 % im Gewebe	14,2 % im Harn
» 4 Stunden	2,8 » » »	43,6 » » »	53,6 » » »
» 9 »	0,8 » » »	22,2 » » »	77 » » »

vorhanden sind.

Berechnet man die prozentuale Verteilung der im Tierkörper zurückgehaltenen Harnstoffmenge, so sind

nach 45 Minuten	7 % im Blut	93 % im Gewebe
» 4 Stunden	6 » » »	94 » » »
» 9 »	3 » » »	97 » » »

Es sind also nach 9 Stunden beträchtliche Mengen des eingespritzten Harnstoffes weder im Blut noch im Harn zu finden. Ob es sich dabei um eine Retention der Gewebe oder um eine Ausscheidung auf anderem Wege handelt, können wir aus unseren Versuchen nicht sagen.

e) Kreatininausscheidung.

Außer der Harnstoffausscheidung wurde noch die des Kreatinins untersucht. Durch Harnstoff wird die absolute Kreatininausscheidung nicht beeinflußt; entsprechend der größeren Wasserausscheidung nimmt die Kreatininkonzentration des Harnes bei der Diurese ab.

Unsere Beobachtungen über die Partialfunktionen der Niere während der Harnstoffdiurese sind damit beendet. Es bedarf noch einiger Angaben über die Wirkung der verschiedenen Darreichungsarten. Intravenöse, perorale und subkutane Harnstoffgaben zeigen prinzipiell keinen wesentlichen Unterschied. Nach subkutaner und peroraler Gabe tritt die Höhe der Harnstoffkonzentration im Blut und das Maximum der Harnstoff- und Wasserausscheidung etwas später auf als nach intravenöser Einspritzung. Der diuretische Effekt zeigt keinen wesentlichen Unterschied.

3. Versuche am nephrektomierten Kaninchen.

Es erscheint auf den ersten Blick als ein sicherer Weg der Analyse renaler und extrarenaler Wirkungen, die Befunde am normalen Tier mit denen am nephrektomierten Tier erhaltenen zu vergleichen. Bei näherer Überlegung sind besonders für die Harnstoffdiurese die Versuchsbedingungen durch den Ausfall der Nierenfunktion

keineswegs vereinfacht. Durch die Retention von Harnstoff werden die Gewebe verändert, die Bedingungen für den Austausch zwischen Blut und Gewebe pathologisch. Man hat durch den Ausfall der Nierenfunktion nicht nur eine Versuchsbedingung, sondern alle Bedingungen in unübersehbarer Weise verändert. Wir haben uns bemüht diesem Einwand dadurch zu begegnen, daß wir in einigen unserer Nephrektomieversuche den Harnstoff kurz — 3 Stunden — nach der Nierenentfernung einspritzten. In den übrigen Versuchen haben wir den Harnstoff 12 Stunden nach der Operation gegeben. In der Besprechung der Resultate wird man demnach die Versuche, je nach dem Zeitraum, der zwischen Operation und Harnstoffgabe liegt, zu unterscheiden haben, zumal bekannt ist, daß nephrektomierte Kaninchen in den ersten 12 Stunden nach der Operation gleichmäßige, dann aber ungefähr regelmäßig abnehmende Erythrocytenzahlen des Blutes haben[1]).

In den Versuchen, in denen der Harnstoff 3 Stunden nach der Nierenentfernung gegeben wurde, findet sich sofort nach der intravenösen Injektion eine Abnahme der Hämoglobinwerte für die Dauer von 12 bzw. 35 Minuten. Im weiteren Verlauf gehen die Werte auf die der Vorperiode zurück und bleiben konstant.

In den Versuchen, die 12 Stunden nach der Operation angestellt wurden, findet sich ebenfalls die Frühhydrämie; im weiteren Verlauf dieser Versuche kommt es wieder zu einer Hämoglobinzunahme, die sich aber in der allmählich eintretenden Hydrämie, die beim Nephrektomierten immer eintritt, verliert.

In den Versuchen, von denen eine Wasserbilanz aufgestellt werden konnte, fehlt eine Vermehrung des Flüssigkeitszustromes aus dem Gewebe ins Blut. Diese Bilanz ist in Tabelle 9 aufgeführt worden. Man könnte geneigt sein aus dem Befunde, daß nach Ausschaltung der Nierenfunktion der Harnstoff keine längerdauernde Änderung der Hämoglobinwerte hervorruft, auf ein Fehlen extrarenaler Wirkungen auch unter normalen Bedingungen zu schließen. Dieser Schluß läßt aber den Einwand unberücksichtigt, daß mit dem Wegfall der Nierenfunktion auch die Fähigkeit verloren ist, Harnstoff und Wasser in größerer Menge auszuscheiden. Es würde damit an einem zur Bewegung größerer Flüssigkeitsmengen nötigen Gefälle fehlen. Die Beobachtungen am nephrektomierten Tier bringen demnach keine klare Entscheidung zwischen renaler und extrarenaler Wirkung, sprechen aber immerhin mehr für eine primäre renale als für eine primäre extrarenale Wirkung; sie zeigen jedoch deutlich, wie eng renale und extrarenale Einflüsse bei der Diurese verknüpft sind und voneinander abhängen.

1) Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 51.

Tabelle 9.

Nephrektomieversuche.
Wasserbilanz.

Versuch 34.

	Zeit										
	7h 15′ a. m.	8h 15′ a. m.	9h 15′ a. m.	10h 10′ a. m.	10h 30′ a. m.	10h 35′ a. m.	11h 15′ a. m.	12h 15′ p. m.	1h 30′ p. m.	2h 30′ p. m.	4h 30′ p. m.
Gesamtblutmenge in g	162	157	167	166	—	245	167	167	183	149	187
Gewichtsverlust in g	—	5	5	2	—	2			16		5
Zustrom aus dem Gewebe	—	+ 0	+ 15	+ 1	—	+ 3			+ 43		— 2

$10^h 30'$ 3,3 g Harnstoff in 10 ccm isotonischer NaCl-Lösung intravenös.

Versuch 36.

	Zeit											
	7h 00′ a. m.	8h 00′ a. m.	9h 00′ a. m.	10h 00′ a. m.	11h 15′ a. m.	11h 30′ a. m.	11h 35′ a. m.	12h 00′ mittags	12h 30′ p. m.	1h 00′ p. m.	3h 30′ p. m.	5h 00′ p. m.
Gesamtblutmenge in g	144	167	171	170	172	—	226	164	165	193	191	193
Gewichtsverlust in g	—	4	2	2		—		13		1	6	2
Zustrom aus dem Gewebe	—	+ 24	+ 9	+ 3		—		— 7		+ 29	+ 4	+ 4

$11^h 30'$ 4,5 g Harnstoff in 13 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.

Versuch 38.

	Zeit											
	7h 00′ a. m.	9h 00′ a. m.	10h 55′ a. m.	11h 00′ a. m.	11h 06′ a. m.	11h 30′ a. m.	12h 00′ mittags	1h 00′ p. m.	3h 00′ p. m.	5h 00′ p. m.	7h 00′ p. m.	9h 00′ p. m.
Gesamtblutmenge in g	148	168	175	—	178	136	166	167	144	155	171	106
Gewichtsverlust in g	—	—	0	—	15		15		10	10	10	—
Zustrom aus dem Gewebe	—	—	+ 7	—	+ 10		+ 4		— 22	+ 21	+ 26	—

$11^h 00'$ 4,4 g Harnstoff in 15 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.

Diskussion der Ergebnisse.

Versuchen wir in einer Diskussion der Ergebnisse diejenigen Veränderungen hervorzuheben, welche nach Harnstoffgabe für eine Diurese verantwortlich gemacht werden können, so läßt sich zunächst eine wesentliche ursächliche Bedeutung der osmotischen Wirkungen des Harnstoffes vom Blut aus zurückweisen. Unsere Versuche zeigen die überaus schnelle Abwanderung des Harnstoffes aus dem Blut und seine annähernd gleichmäßige Verteilung auf den ganzen Körper. Trotzdem verläuft die Diurese weiter. Wenn schon hierdurch die Annahme osmotischer Vorgänge zwischen Blut und Gewebe als Ursache der Diurese unwahrscheinlich geworden ist, so ändert an dieser Auffassung die zuweilen beobachtete anfängliche kurze Hydrämie nichts, obwohl sie auf osmotische Wirkung des Harnstoffes zurückgeführt werden kann, denn für die Diurese ist sie unwesentlich, da sie zeitlich viel kürzer als die Diurese ist und sogar fehlen kann.

Überhaupt ist eine Hydrämie durchaus nicht die notwendige Vorbedingung für die Harnstoffdiurese, denn es ließ sich zeigen, daß sie auch ohne jede Vermehrung des Blutvolumen, sogar bei einer Verminderung zustande kommen kann. Die Hydrämie während der Harnstoffdiurese, wie sie die anderen Untersucher beobachtet haben, kann also vorhanden sein, sie kann aber auch fehlen.

Dagegen ergibt die Schätzung der absoluten Wasserbewegung als regelmäßige und wesentliche Folge der Harnstoffgabe eine beträchtliche Flüssigkeitsverschiebung vom Gewebe ins Blut. Dieser vermehrte Zustrom bleibt nicht im Blut, weil ihm ein gesteigerter Abstrom durch die Nieren gegenübersteht.

Mit dem Gewebswasser strömt dem Blute während der Diurese Kochsalz reichlich zu, und da die Kochsalzausscheidung im Harn anfangs im Verhältnis zum Wasser zurückbleibt, wird das Blut kochsalzreicher.

Auch die Ausscheidung des Harnstoffes kann in vielen Fällen nicht mit der Wasserausscheidung der Nieren Schritt halten; wenigstens gilt dies für die erste Zeit der Diurese und für diejenigen unserer Versuche mit gutem diuretischen Effekt. Es besteht da also anfangs ein Überwiegen der Wasserausscheidung. In der späteren Periode und besonders am Ende der Diurese kommt es dann allerdings auch zu einer im Vergleich zur Vorperiode höheren Harnstoffkonzentration des Harnes trotz sinkender Harnstoffkonzentration im Blut, d. h. zu einem Überwiegen der Harnstoffausscheidung gegenüber der des Wassers und Kochsalzes.

Die Nephrektomieversuche sind, wie oben schon ausgeführt wurde, nur mit Vorbehalt zur Entscheidung der Frage verwendbar, ob neben

renalen auch extrarenale Wirkungen durch Harnstoff hervorgerufen werden. Aus unseren Befunden geht hervor, daß die anfängliche Hydrämie auch nach Nierenauschaltung eintritt. Die später eintretende Hydrämie und die am Normaltier eintretende beträchtliche Flüssigkeitsverschiebung vom Gewebe ins Blut konnten wir am nephrektomierten Kaninchen nicht nachweisen.

Für die Wasserbewegung aus den Geweben ins Blut, die am normalen Tier nach Harnstoffgabe festgestellt wurde, kommen zwei Erklärungsmöglichkeiten in Betracht. Zunächst: Der Einstrom von Flüssigkeit ins Blut könnte die primäre Wirkung des Harnstoffes sein. Auf diese Vermehrung des locker gebundenen Wassers im Blut würde dann die Niere entsprechend ihrer normalen regulatorischen Funktion mit einer vermehrten Harnmenge — Wasserdiurese — antworten. Wenn aber eine Vermehrung des Blutwassers die erste Folge einer Harnstoffgabe wäre, so könnte man erwarten, daß nicht nur die Wasserausscheidung der Nieren, sondern auch die extrarenale Wasserausscheidung vermehrt wäre, wie Siebeck es für die Digitalisdiurese gezeigt hat. Das ist in unseren Versuchen nicht der Fall; denn der extrarenale Wasserverlust unserer Normalversuche war ebenso wie nach Harnstoffgabe in gleicher Weise den Bedürfnissen der physikalischen Wärmeregulation angepaßt, und spätere Kontrollversuche ergaben keine Steigerung des extrarenalen Wasserverlustes durch Harnstoff. Extrarenale Wirkungen des Harnstoffes, die für den Wasserwechsel in Betracht kommen, sind jedoch seine lymphtreibende Wirkung und eine Steigerung der Milchproduktion[1]). Andererseits ist die Beteiligung einer direkten Nierenwirkung an der Harnstoffdiurese an der Froschniere erwiesen. Unsere Befunde am normalen und nephrektomierten Tier lassen sich mit der Annahme eines renalen Angriffspunktes zum großen Teil in Einklang bringen. Die Veränderungen im Wasser und Kochsalzeinstrom ins Blut müßte man dann als sekundär ansehen. Es besteht noch die Schwierigkeit, daß während der Diurese nicht nur ein Wiederersatz des Wasserverlustes durch den Flüssigkeitseinstrom ins Blut erfolgt, sondern daß darüber hinaus eine Vermehrung der Blutflüssigkeit nachweisbar sein kann.

Unsere Versuche sprechen also im Sinne einer direkten Nierenwirkung des Harnstoffes, wenn sie auch eine Beteiligung extrarenaler Faktoren nicht ausschließen können. Der wesentlichste Angriffspunkt aller Diuretika liegt doch sicher in der Niere selbst; über den Mechanismus dieser Nierenwirkung sagen unsere Versuche nichts aus.

1) Voltz, Bioch. Zeitschrift 1922, Bd. 130.

Anhang.

Versuchsprotokolle.

Von den für die Arbeit ausgeführten Tierversuchen können nur die wichtigsten mitgeteilt werden.

1. Normalversuche.

Versuch 1.

Kaninchen 1. Fütterung: Hafer und Gras. Gehungert seit 14 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	Harn in ccm	g Harn-N in %	g Harn-N absolut	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absolut
$9^h 00'$ a. m.	3300	10,13	—	—	—	—	—
$11^h 00'$ a. m.	3285	10	5	1,926	0,096	0,243	0,012
$1^h 00'$ p. m.	3272	10,03	8,5	1,914	0,163	0,293	0,025
$3^h 00'$ p. m.	3265	9,86	2,5	2,218	0,055	0,293	0,007
$5^h 00'$ p. m.	3260	10	6,0	1,8	0,108	0,199	0,012

Versuch 2.

Kaninchen 1. Fütterung: Hafer und Gras. Gehungert seit 14 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	Harn in ccm	g Harn-N in %	g Harn-N absolut	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absolut
$9^h 00'$ a. m.	3120	9,83	—	—	—	—	—
$11^h 00'$ a. m.	3120	9,98	0,85	1,61	0,014	0,195	0,002
$1^h 00'$ p. m.	3100	9,68	1,9	1,68	0,032	—	—
$3^h 00'$ p. m.	3095	9,59	1,7	2,52	0,043	0,351	0,006
$5^h 00'$ p. m.	3090	10,24	0,85	5,12	0,044	0,351	0,003

Versuch 4.

Kaninchen 2. Fütterung: Kartoffel. Gehungert seit 12 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	g Blut-NaCl in %	Harn in ccm	g Harn-Brl.-N in %	g Harn-Brl.-N absol.	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absol.
$7^h 00'$ a. m.	3150	8,03	0,442	—	—	—	—	—
$9^h 00'$ a. m.	3130	8,66	0,453	8,2	0,503	0,041	0,879	0,072
$11^h 00'$ a. m.	3107	8,83	0,481	14,5	0,603	0,087	0,714	0,104
$1^h 00'$ p. m.	3085	8,32	0,478	12	0,960	0,115	0,663	0,080
$3^h 00'$ p. m.	3055	8,83	—	13	0,877	0,114	0,507	0,066
$5^h 00'$ p. m.	3025	9,16	—	20	0,508	0,102	0,195	0,039
$7^h 00'$ p. m.	3015	—	—	1,6	0,801	0,013	0,257	0,004

Versuch 5.

Kaninchen 3. Fütterung: Kohl und Hafer. Gehungert seit 12 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	Harn in ccm	g Harn-Brl.-N in %	g Harn-Brl.-N absolut	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absolut
7^h 00′ a. m.	1850	6,49	—	—	—	—	—
9^h 00′ a. m.	1840	6,93	4	0,112	0,004	0,117	0,005
11^h 00′ a. m.	1830	5,97	5	0,118	0,006	0,156	0,008
1^h 00′ p. m.	1810	5,51	7,5	0,138	0,010	0,683	0,051
3^h 00′ p. m.	1780	5,42	4,9	0,157	0,008	0,800	0,039
5^h 00′ p. m.	1765	5,49	4	0,163	0,008	0,410	0,016
7^h 00′ p. m.	1755	4,86	7,5	—	—	0,390	0,029
7^h 00′ a. m.	1710	—	20	0,258	0,052	0,234	0,047
9^h 00′ a. m.	1702	—	4,2	—	—	0,078	0,003

2. Harnstoff intravenös.

Versuch 11.

Kaninchen 1. Fütterung: Rote Rüben. Gehungert seit $13^1/_2$ Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	g Blut-NaCl in %	Harn in ccm	g Harn-Brl.-N in %	g Harn-Brl.-N absol.	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absol.
9^h 30′ a. m.	3300	9,14	0,510	—	—	—	—	—
10^h 00′ a. m.	6,16 g Harnstoff (2 g pro Kilogramm) in 14 ccm destilliertem Wasser intravenös. Injektionsdauer 3 Minuten.							
11^h 00′ a. m.	3290	8,73	0,514	2,6	0,171	0,004	1,872	0,049
1^h 00′ p. m.	3270	8,89	0,499	4,5	0,171	0,008	1,521	0,068
3^h 00′ p. m.	3200	8,34	—	37	0,724	0,268	0,273	0,101
5^h 00′ p. m.	3175	8,34	—	15	0,865	0,130	0,273	0,041
7^h 00′ p. m.	—	8,34	—	11,5	0,886	0,102	0,176	0,020

Der Harn um 3^h 00′ ist deutlich, der um 5^h 00′ schwach hämoglobinhaltig, im Sediment keine Erythrocyten.

Versuch 13.

Kaninchen 3. Fütterung: Kartoffel. Gehungert seit 23 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	g Blut-NaCl in %	Harn in ccm	g Harn-Brl.-N in %	g Harn-Brl.-N absol.	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absol.
6^h 00′ a. m.	1860	7,44	0,427	86	0,305	0,262	0,312	0,268
9^h 00′ a. m.	1840	7,56	0,448	5	0,851	0,043	0,390	0,020
9^h 30′ a. m.	2,7 g Harnstoff (1,5 g pro Kilogramm) in 12 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös. Injektionsdauer 3 Minuten.							
12^h 00′ mittags	1785	7,67	0,471	51	1,157	0,590	0,293	0,149
3^h 00′ p. m.	1762	7,85	—	12	2,750	0,330	0,564	0,068
6^h 00′ p. m.	1742	8,22	0,486	7	2,896	0,203	0,371	0,026
7^h 00′ a. m.	1710	—	—	18,5	2,500	0,463	0,390	0,072
In der Nacht nach dem Versuch, zwischen 6^h 00′ p. m. und 7^h 00′ a. m. beträgt die durchschnittliche 3stündliche Ausscheidung:								
	—	—	—	4,3	—	0,107	—	0,017

Versuch 14.

Kaninchen 2. Fütterung: Kohl und Hafer. Gehungert seit 12 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	Harn in ccm	g Harn Brl.-N in %	g Harn Brl.-N absolut	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absol.	Bemerkungen
7^h 00′ a. m.	3190	9,68	—	—	—	—	—	—
9^h 00′ a. m.	3185	10,1	2,5	0,168	0,004	0,410	0,010	—
9^h 05′ a. m.	3,1 g Harnstoff (1 g pro Kilogramm) in 10 ccm destilliertem Wasser intravenös. Injektionsdauer 5 Minuten.							
9^h 30′ a. m.	—	10,83	—	—	—	—	—	—
10^h 00′ a. m.	—	10,51	14	0,179	0,025	0,371	0,052	—
10^h 30′ a. m.	—	9,66	—	—	—	—	—	—
11^h 00′ a. m.	3150	9,61	11,5	0,191	0,022	0,390	0,045	Deutliche Hämoglobinurie
12^h 00′ mittags	—	9,66	—	—	—	—	—	—
12^h 30′ p. m.	—	8,83	—	—	—	—	—	—
1^h 00′ p. m.	3120	9,81	18	0,191	0,034	0,410	0,074	Schwache Hämoglobinurie
1^h 30′ p. m.	—	8,71	—	—	—	—	—	—
2^h 00′ p. m.	—	9,52	—	—	—	—	—	—
3^h 00′ p. m.	3095	10,02	15,2	0,202	0,031	0,468	0,071	—
5^h 00′ p. m.	—	9,98	9,9	0,202	0,020	0,351	0,035	—
7^h 00′ p. m.	—	9,34	5,8	0,213	0,012	0,644	0,037	—
9^h 30′ p. m.	—	—	5,5	0,191	0,011	0,663	0,036	—
7^h 00′ a. m.	—	9,68	29,5	0,179	0,053	0,429	0,127	—
In der Nacht nach dem Versuch 9^h 30′ p. m. und 7^h 00′ a. m. beträgt die durchschnittliche 2stündliche Ausscheidung:								
	—	—	6,2	—	0,012	—	0,026	—

Versuch 15.

Kaninchen 10. Fütterung: Rüben und Heu. Gehungert seit 72 Stunden.
1358 g Gewicht.

Zeit	Hb in %	g Blut-Brl.-N in %	g Blut-NaCl in %	Harn in ccm	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absol.	g Harn-Kreatinin in %	g Harn-Kreatinin absolut
12^h 50′ p. m.	—	—	—	22 1)	0,429	0,094	0,030	0,007
1^h 10′ p. m.	7,76	0,024	0,449	—	—	—	—	—
1^h 38′ p. m.	2,7 g Harnstoff (2 g pro Kilogramm) in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.							
1^h 43′ p. m.	7,34	—	—	—	—	—	—	—
1^h 48′ p. m.	7,34	—	—	—	—	—	—	—
2^h 00′ p. m.	7,73	0,189	0,449	—	—	—	—	—
2^h 10′ p. m.	7,98	—	—	—	—	—	—	—
2^h 15′ p. m.	—	—	—	32	0,410	0,131	0,012	0,004
5^h 45′ p. m.	—	—	—	58	0,234	0,136	0,011	0,006
6^h 15′ p. m.	8,71	—	—	—	—	—	—	—

1) Harnmenge zwischen 10^h 00′ a. m. und 12^h 50′ p. m.

Versuch 16.

Kaninchen 9. Fütterung: Rüben, Heu. Gehungert seit 48 Stunden. 2564 g Gewicht.

Zeit	Hb in %	g Blut-Brl.-N in %	g Blut-NaCl in %	Harn in ccm	g Harn-Kreatinin in %	absolut
10h 40′ a. m.	8,68	—	0,380	—	—	—
11h 10′ a. m.	8,32	—	—	—	—	—
11h 55′ a. m.	8,54	—	—	—	—	—
3h 00′ p. m.	—	—	—	10,3[1]	0,197	0,020
4h 00′ p. m.	8,24	—	0,418	—	—	—
5h 00′ p. m.	8,46	—	—	—	—	—
7h 00′ p. m.	—	—	—	9,2	0,167	0,015
10h 10′ a. m.	7,37	—	0,430	—	—	—
10h 30′ a. m.	—	—	—	35,5	0,168	0,059
11h 00′ a. m.	7,64	—	—	—	—	—
11h 05′ a. m.	—	0,010	—	—	—	—
11h 37′ a. m.	4,9 g Harnstoff (2 g pro Kilogramm) in 15 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.					
11h 40′ a. m.	5,71	—	—	—	—	—
11h 45′ a. m.	6,46	0,161	—	—	—	—
11h 50′ a. m.	—	—	—	10,5	0,064	0,007
12h 00′ mittags	7,39	—	—	—	—	—
12h 15′ p. m.	7,16	—	—	—	—	—
12h 20′ p. m.	—	—	—	10	0,021	0,002
12h 30′ p. m.	7,47	—	—	—	—	—
2h 40′ p. m.	—	—	—	25	0,028	0,007
3h 00′ p. m.	7,21	—	—	—	—	—
3h 10′ p. m.	—	0,107	—	—	—	—
5h 45′ p. m.	—	—	—	38	0,040	0,015

Versuch 20.

Kaninchen 2. Fütterung: Kartoffel. Seit 24 Stunden gehungert.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	g Blut-Brl.-N in %	Harn in ccm	g Harn-Brl.-N in %	absolut	g Harn-NaCl in %	absolut
7h 30′ a. m.	3055	8,14	—	10,5	0,645	0,677	0,605	0,635
8h 00′ a. m.	—	7,8	0,018	—	—	—	—	—
9h 00′ a. m.	3035	6,8	—	2,7	0,668	0,018	0,195	0,005
10h 00′ a. m.	3025	6,8	0,016	4,4	0,690	0,030	0,683	0,030
10h 17′ a. m.	4,5 g Harnstoff (1,5 g pro Kilogramm) in 15 ccm Ringerlösung intravenös. Injektionsdauer 5 Minuten.							
11h 00′ a. m.	2985	7,8	0,074	43	0,797	0,343	0,371	0,160
12h 00′ mittags	2960	7,75	—	15,7	0,780	0,122	0,371	0,058
1h 00′ p. m.	2930	7,21	—	7	2,470	0,173	0,293	0,021
2h 15′ p. m.	—	6,73	0,039	15,5	3,536	0,548	0,098	0,015
3h 15′ p. m.	2910	7,22	—	3,5	2,041	0,071	0,351	0,012
5h 00′ p. m.	2890	8,1	—	7	3,362	0,235	0,176	0,012
7h 00′ p. m.	2870	8,34	0,029	6,1	3,203	0,195	0,176	0,011
7h 00′ a. m.	2800	—	—	28	3,628	1,016	—	—
Die durchschnittliche 2 stündliche Ausscheidung während der Nacht von 7h 00′ p. m. bis 7h 00′ a. m. beträgt:								
	—	—	—	4,7	—	0,169	—	—

1) Harnmenge zwischen 9h 40′ a. m. und 3h 00′ p. m.

Versuch 21.

Kaninchen 2. Fütterung: Kartoffel, am letzten Tag Heu und Wasser. Seit 24 Stunden gehungert.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	g Blut-NaCl in %	Harn in ccm	g Harn-Brl.-N in %	g Harn-Brl.-N absol.	g Harn-NaCl in %	g Harn-NaCl absol.
7^h 00′ a. m.	2940	9,61	—	98	1,148	1,125	0,645	0,631
9^h 00′ a. m.	2910	9,08	0,429	6	1,512	0,091	0,780	0,047
9^h 25′ a. m.	4,5 g Harnstoff (1,5 g pro Kilogramm) in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös. Injektionsdauer 3,5 Minuten.							
11^h 00′ a. m.	2885	8,76	0,464	29	1,480	0,429	0,312	0,090
1^h 00′ p. m.	2830	8,98	0,456	35	1,699	0,595	0,195	0,068
3^h 00′ p. m.	2795	9,19	0,475	22	2,061	0,453	0,243	0,051
5^h 00′ p. m.	2775	8,8	0,479	9,6	2,825	0,271	0,117	0,011
6^h 45′ p. m.	—	10,8	—	—	—	—	—	—
7^h 30′ p. m.	2763	9,51	0,500	2,8	2,968	0,083	0,273	0,008
7^h 00′ a. m.	2685	9,95	—	39	3,038	1,185	0,273	0,106
Die durchschnittliche 2stündliche Ausscheidung während der Nacht von 7^h 30′ p. m. bis 7^h 00′ a. m. beträgt:								
	—	—	—	6,8	—	0,206	—	0,018

3. Harnstoff intravenös nach Nephrektomie.

Versuch 32.

Kaninchen 11. Fütterung: Rüben, Heu. Gehungert seit 18 Stunden. 1640 g Gewicht.

Zeit	Hämoglobin in %	g Blut-NaCl in %	Bemerkungen
11^h 00′ a. m.	—	—	Nephrektomie.
12^h 00′ mittags	9,75	—	—
1^h 00′ p. m.	9,9	0,442	—
1^h 45′ p. m.	9,56	—	—
2^h 15′ p. m.	9,95	0,444	—
2^h 35′ p. m.	3,3 g Harnstoff (2 g pro Kilogramm) in 10 ccm isotonischer NaCl-Lösung intravenös.		
3^h 10′ p. m.	9,83	0,438	—
3^h 30′ p. m.	9,95	0,464	—
4^h 05′ p. m.	9,95	0,414	—
4^h 50′ p. m.	—	0,466 [1])	—

1) Die letzte Bestimmung ist im Leichenblut ausgeführt. Zwischen 4^h 05′ p. m. und 4^h 50′ p. m. wurde an dem Tier zu anderen Zwecken ein Narkose-Versuch gemacht; im Verlauf desselben ging es ein.

Versuch 33.

Kaninchen 9. Fütterung: Rüben und Heu. Gehungert seit 4 Stunden. 2448 g Gewicht.

Zeit	Hämoglobin in %	Bemerkungen
3^{h} 00′ p. m.	—	Nephrektomie.
6^{h} 20′ p. m.	8,66	—
6^{h} 25′ p. m.	8,68	—
6^{h} 34′ p. m.	4,8 g Harnstoff (2 g pro Kilogramm) in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.	
6^{h} 39′ p. m.	7,49	—
6^{h} 47′ p. m.	7,86	—
6^{h} 55′ p. m.	8,63	—

Versuch 34.

Kaninchen 5. Fütterung: Hafer, Heu und Wasser. Gehungert seit 17 $^{1}/_{2}$ Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hämoglobin in %	g Blut-NaCl in %	Bemerkungen
5^{h} 30′ p. m.	2010	7,86	—	Nephrektomie.
7^{h} 15′ a. m.	1990	6,98	—	—
8^{h} 15′ a. m.	1985	7,19	—	—
9^{h} 15′ a. m.	1980	6,73	—	—
10^{h} 10′ a. m.	1978	6,8	0,478	—
10^{h} 30′ a. m.	4 g Harnstoff (2 g pro Kilogramm) in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös. Injektionsdauer 2 Minuten.			
10^{h} 35′ a. m.	—	4,66	—	—
11^{h} 15′ a. m.	1986	6,27	0,455	—
12^{h} 15′ p. m.	—	6,75	0,462	—
1^{h} 30′ p. m.	—	6.16	—	—
2^{h} 30′ p. m.	1970	5,8	—	—
4^{h} 30′ p. m.	1965	5,98	—	—
4^{h} 37′ p. m.	11 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.			
4^{h} 42′ p. m.	1975	5,95	—	—

Versuch 35.

Dasselbe Tier (Kaninchen 5) wie im Versuch 34, einen Tag später. Weiter gehungert.

Zeit	Hämoglobin in %
9^{h} 45′ a. m.	6,64
10^{h} 30′ a. m.	6,21
10^{h} 40′ a. m.	2 g Harnstoff (1 g pro Kilogramm) in 10 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung wenig intravenös, meist subkutan.
10^{h} 45′ a. m.	5,78
11^{h} 00′ a. m.	5,81
11^{h} 30′ a. m.	5,75
1^{h} 30′ p. m.	5,37

Bei der Sektion des Tieres fällt die sehr starke Füllung der Cysterna chyli auf.

Versuch 36.

Kaninchen 12. Fütterung: Hafer, Heu, Gras, Wasser. Gehungert seit 12 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hämoglobin in %	Bemerkungen
7 h 00′ p. m.	1830	10,54	Nephrektomie.
7 h 00′ a. m.	1793	9,56	—
8 h 00′ a. m.	1789	8,21	—
9 h 00′ a. m.	1787	8,05	—
10 h 00′ a. m.	—	8,11	—
11 h 15′ a. m.	1785	8,02	—
11 h 30′ a. m.	4,5 g Harnstoff (2,5 g pro Kilogramm) in 13 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.		
11 h 35′ a. m.	—	6,1	—
12 h 00′ mittags	—	8,21	—
12 h 30′ p. m.	1785	8,32	—
1 h 00′ p. m.	1784	7,13	—
3 h 30′ p. m.	1778	7,19	—
5 h 00′ p. m.	1776	7,13	—
7 h 00′ p. m.	—	6,08	—
9 h 00′ p. m.	—	6,11	—

Versuch 37.

Dasselbe Kaninchen 12 wie in Versuch 36, 1 Tag später. Weiter gehungert.

Zeit	Gewicht in g	Hämoglobin in %
9 h 30′ a. m.	1733	6,26
10 h 30′ a. m.	—	5,81
11 h 40′ a. m.	1722	5.92
11 h 47′ a. m.	5,2 g Harnstoff (3 g pro Kilogramm) in 11 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös. Injektionsdauer 3 Minuten.	
11 h 56′ a. m.	1730	4,78
12 h 30′ p. m.	—	5,75
1 h 00′ p. m.	1728	6,24

Versuch 38.

Kaninchen 4. Fütterung: Hafer, Heu, Gras, Wasser. Gehungert seit 12 Stunden.

Zeit	Gewicht in g	Hb in %	g Blut-NaCl in %	Bemerkungen
7 h 00′ p. m.	—	11.88	—	Nephrektomie.
7 h 00′ a. m.	2070	10,59	—	—
9 h 00′ a. m.	2070	9,32	0,520	—
10 h 55′ a. m.	—	8,95	0,578	—
11 h 00′ a. m.	4,4 g Harnstoff (2,1 g pro Kilogramm) in 15 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.			
11 h 06′ a. m.	2070	8,8	—	—
11 h 30′ a. m.	—	11,75	—	—
12 h 00′ mittags	—	9,42	—	—
1 h 00′ p. m.	2055	9,39	0,521	—
3 h 00′ p. m.	2045	10,83	0,514	—
5 h 00′ p. m.	2035	10,08	0,543	—
7 h 00′ p. m.	2025	9,14	0,515	—
9 h 00′ p. m.	—	11,47	0,519	—

XII.

Aus der Universitäts-Hautklinik Jena.

Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein durch den Urin nach intravenöser Injektion in wässeriger und Chlor-Calciumlösung, nach Lösung in Serum und defibriniertem Eigenblut und nach Verabreichung von Narkoticis.

Von

Fritz Schlag,

Assistenzarzt.

(Eingegangen am 27. I. 1923.)

Die Frage der Herabsetzung der Toxizität des Salvarsans hat den Anlaß zu einer Reihe von Arbeiten gegeben, die im Laufe der letzten Jahre aus der Universitäts-Hautklinik Jena erschienen sind. Bereits im Jahre 1914 veröffentlichte Spiethoff[1]) experimentelle und klinische Untersuchungen mit Salvarsan-Serumlösungen, die bezüglich der Toxizitätsverhältnisse wesentlich zugunsten der Salvarsan-Serumlösungen gegenüber den wässerigen Lösungen sprachen. Die in demselben Jahre von Kötter[2]) erschienene Arbeit, welche die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei wässeriger und bei Serumauflösung zum Gegenstand hatte, kam zu dem Ergebnis, daß die Ausscheidung durch den Harn nach Lösung in Serum eine weit größere ist, als nach wässeriger Lösung. Treupel[3]) wies im Jahre 1915 ein längeres Verweilen der wässerigen Salvarsanlösungen in der Blutbahn nach, als es bei der Injektion von Salvarsan-Serumlösungen der Fall ist. Ein Unterschied in der klinischen Wirksamkeit beider Lösungsarten konnte nicht festgestellt werden. Als Ergänzung der qualitativen Untersuchungen ließ Spiethoff weiter durch Hans Bergmann[4])

1) Med. Klinik 1914, Nr. 14.
2) Ebenda 1914, Nr. 19.
3) Dermatologische Zeitschrift 1915, Bd. 28, S. 2.
4) Biochemische Zeitschrift Bd. 90, Hft. 5 und 6.

quantitative Untersuchungen der As-Speicherung und Ausscheidung anstellen. Bergmann stellte fest, daß die durch den Stuhl ausgeschiedenen As-Mengen äußerst geringe, quantitativ nicht meßbare sind. Die Werte, die Bergmann bei der Untersuchung des Urins fand, verglich er mit den von Kötter gemachten Angaben. Der von ihm gefundenen kurz dauernden, schnell abfallenden, geringen As-Ausscheidung bei Serumlösung steht gegenüber die von Kötter ermittelte Tatsache einer starken, lange anhaltenden Abelinschen Reaktion. Nach Einverleibung von Salvarsan in wässeriger Lösung stellte er eine starke, lange anhaltende As-Ausscheidung fest, während Kötter eine schwache nur kurze Zeit dauernde Abelinsche Reaktion fand. Bei Serumlösung wird also das Salvarsan im Körper nur wenig angegriffen und verläßt ihn zum Teil in fast unveränderter Form. Der Rest verbleibt in irgendwelcher Form im Körper und wird ganz langsam im Laufe von Monaten abgegeben. Bei wässeriger Lösung wird das Salvarsan schnell verarbeitet und in kürzester Zeit zum größten Teile wieder ausgeschieden. Die Hauptmenge des Präparates ist dabei schon soweit abgebaut, daß sie keinen Einfluß auf den Ausfall der Abelinschen Reaktion mehr ausübt. Kötters Annahme, daß das längere Bestehen der Abelinschen Reaktion im Harn bei Salvarsan-Serumlösungen ein Beweis einer quantitativ stärkeren Ausscheidung sei, widerlegt Bergmann also. Die Untersuchung der Organe von Tieren, die etwa 6 Monate lang in wöchentlichen Abständen Salvarsaninjektionen erhalten hatten, deren Gesamtdosis etwa 30 mg As betrug, ergab, daß die Gesamtspeicherung bei mit Salvarsan-Serum behandelten Tieren namentlich in Gehirn und Leber eine ungleich höhere ist, als bei den mit wässerigen Salvarsanlösungen behandelten Tieren. Auch die Zentralorgane der Wassertiere enthalten eine ganz ansehnliche As-Menge. Die im Enddarm wesentlich geringere As-Menge als im Vorderdarm bestätigt die Rückresorption durch den Darm.

Aus seinen Ergebnissen schließt Bergmann, daß der Wechselmannsche Satz: »Eine zersetzliche Substanz, die schnell durch den Körper geht, kann ungiftig sein, geht sie langsam hindurch, so kann sie auf die Dauer nicht mehr bestehen und unter Umständen giftig werden«, im Falle der Salvarsan-Serum-Wasserlösungen nicht zutrifft, da hier der vom Organismus langsam ausgeschiedene Körper weniger toxisch wirkt als der schnell ausgeschiedene. Kötters und Bergmanns Arbeit liefern zusammen den Beweis, daß die, wahrscheinlich durch kolloidale Schutzstoffe des Serums bedingte Toxizitätsherabsetzung der Salvarsan-Serumlösungen auf dem geringeren Abbau des

Salvarsans beruht. Hierfür spricht der noch nach Monaten mögliche Salvarsannachweis im Urin, der bei Wasserlösung nur kurze Zeit gelingt.

Erwähnt sei noch die von Bergmann gefundene Erscheinung, daß eine wässerige Salvarsanlösung sich in wenigen Minuten an der Luft bräunt, während Salvarsan-Serumlösungen sich erst im Laufe von Stunden verändern. Im Brutofen setzt die wässerige Salvarsanlösung schon in den ersten Stunden einen dicken, braunen Niederschlag ab, während die Salvarsan-Serumlösung tagelang klar erhalten bleibt.

Eine im Jahre 1920 von Spiethoff und Wiesenack[1]) erschienene Arbeit kommt zu dem Ergebnis, daß eine Verminderung der Salvarsangiftigkeit auch durch Vorbereitung mit einer $CaCl_2$-Lösung erreicht wird. Sie ermitteln ferner eine noch höhere Toleranzdosis des Salvarsans durch Kombination der Calciumvorbereitung mit der Serummethode. Das gleiche Ergebnis, wie die Vorbereitung, hat die Lösung des Neo-Salvarsans in 10%igem oder 1%igem $CaCl_2$. Dies gibt die Veranlassung, quantitative Bestimmungen der Ausscheidungsmengen intravenös in $CaCl_2$-Lösungen verabreichter Substanzen vorzunehmen. Zur Beantwortung dieser Frage bedienen wir uns der Rowntree-Geraghtyschen Phenolsulfophthaleinprobe, die wir wie folgt anstellen: Der Patient trinkt 1 Stunde vor der Injektion 500 ccm Wasser. Unmittelbar vor der Injektion läßt er Urin und erhält dann 1 ccm Phenolsulfophthalein in 10 ccm Wasser, bzw. in 10 ccm einer 10%igen $CaCl_2$-Lösung intravenös injiziert. In der folgenden Stunde läßt der Patient in 1/4stündigen Intervallen Urin, dann stündlich. Dem Urin werden 10 ccm 25%iger Natronlauge zugesetzt, die eine Rotfärbung bewirkt, und verdünnen je nach der Intensität der Farbe mit Wasser. Trüber Urin wird filtriert. Zur kolorimetrischen Bestimmung benutzen wir das Autenrieth-Königsbergersche Kolorimeter. Jedem Patienten, an dem dieser Versuch vorgenommen wird, injizieren wir am 1. Tage eine wässerige Phenolphthaleinlösung, an einem der folgenden Tage eine Lösung von Phenolsulfophthalein in 10%iger $CaCl_2$-Lösung. Beide Versuche werden an denselben Patienten vorgenommen, weil die individuellen Schwankungen nicht unbeträchtlich sind. Die Prüfung wurde bei den Versuchen nach Injektion in wässeriger und $CaCl_2$-Lösung in je 38 Fällen, bei allen übrigen Versuchen in je vier Fällen vorgenommen, soweit sich nicht beträchtliche Differenzen ergaben. Waren die Unterschiede

1) Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 44.

groß, so wurden abermals vier Fälle untersucht und das sich aus den acht Fällen ergebende Mittel eingesetzt.

Das von uns erzielte Durchschnittsergebnis war folgendes: Die Ausscheidung betrug nach intravenöser Injektion von Phenolsulfophthalein:

Zeit	In wässeriger Lösung in %	In $CaCl_2$-Lösung in %
in der 1. 1/4 Stunde	38,55	39,58
» » 2. 1/4 »	18,46	16,20
» » 3. 1/4 »	13,12	12,21
» » 4. 1/4 »	6,76	8,51
nach 1 »	76,89	76,50
in der 2. »	8,84	9,12
» » 3. »	4,29	5,25
» » 4. »	2,9	8,80
Gesamtausscheidung	92,92	96,67

Da die aus dieser Tabelle hervorgehenden geringen Unterschiede in der Ausscheidung uns nicht ermöglichen, die großen individuellen Unterschiede zu berücksichtigen, sei die folgende Tabelle, aus der die große Variationsbreite deutlich ersichtlich ist, angeführt.

Innerhalb der	0—9 %	10—14 %	15—19 %	20—24 %	25—29 %	30—34 %	35—39 %	40—49 %	50—59 %	60—69 %	70—79 %	80—89 %
						H_2O-Lösung.						
1. 1/4 Std.	2	—	—	—	11	—	13	2	10	—	—	—
2. 1/4 »	2	14	14	—	4	—	4	—	—	—	—	—
nach 1 »	—	—	—	—	—	—	—	4	4	4	14	12
						$CaCl_2$-Lösung.						
1. 1/4 Std.	2	2	1	2	1	11	13	—	6	—	—	—
2. 1/4 »	5	18	10	4	1	—	—	—	—	—	—	—
nach 1 »	—	—	2	—	2	—	—	—	4	4	18	8

Wir ersehen daraus, daß bei beiden Lösungsarten große individuelle Unterschiede in der Ausscheidung vorhanden sind. Ferner geht daraus hervor, daß sowohl nach 1/4 wie nach 1/2 Stunde bei Calciumlösung die Ausscheidung bei der Mehrzahl der Patienten geringer ist als bei wässeriger Lösung. Obgleich sich die Werte nach 1 Stunde schon bedeutend näher kommen, ist doch bei einzelnen Patienten der gefäßsperrende Einfluß des Calciums deutlich ausgeprägt.

Immerhin darf wohl gesagt werden, daß die Differenz im Durchschnitt eine geringe ist.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Versuchen Wiesenacks über Jodausscheidung. Wiesenack stellt fest, daß per os verabreichtes Jod spärlicher und in kürzerer Zeit ausgeschieden wird nach einer 1/2 Stunde vorher verabreichten Afenilinjektion. Das Calcium bedingt also eine Resorptionsbehinderung vom Magendarmkanale aus. Hingegen konnte er unter gleichen Bedingungen nach intravenöser, intramuskulärer oder subkutaner Jodverabreichung eine wesentliche Änderung der Ausscheidungsdauer nicht feststellen. Der Unterschied würde auch bei unseren Versuchen nicht auffallen, wenn wir nur den errechneten Durchschnittswert betrachten; der, wenn auch geringe, aber doch deutliche Unterschied fällt erst an der Variationsreihe auf. Tritt also die gefäßsperrende Wirkung des Calciums bei den in $CaCl_2$ gelösten Phenolsulfophthaleininjektionen und bei den Versuchen, in denen $CaCl_2$ nur 1/2 Stunde vorher injiziert war, verhältnismäßig wenig in Erscheinung, so ersehen wir sie mit Deutlichkeit aus den Versuchen, bei denen wir das Calcium 1 Stunde vor der wässerigen Phenolsulfophthaleininjektion verabreichten. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, ist hier die Verminderung der Ausscheidung sowohl innerhalb der 1. Stunde, als auch in den folgenden 3 Stunden deutlicher wahrnehmbar.

Zeit	In %
in der 1. 1/4 Stunde	26
» » 2. 1/4 »	23,7
» » 3. 1/4 »	9,0
» » 4. 1/4 »	5,5
nach 1 »	64,2
in der 2. »	11,0
» » 3. »	5,0
» » 4. »	3,2
Gesamtausscheidung:	83,4

Weiterhin ist eine Prüfung der Ausscheidung nach vorheriger Verabreichung von Narkoticis von Interesse, da diese bei einzelnen, gegenüber dem Salvarsan sehr empfindlichen Patienten angewandt, eine vorzügliche desensibilisierende Wirkung ausüben. Diese auf Grund der Wiesenackschen Tierversuche an der Jenaer Hautklinik bei verschiedenen Salvarsan- und Serum-Überempfindlichkeitserscheinungen[1])

1) Spiethoff, Defibriniertes Eigenblut in der Reiztherapie. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 27.

angewandte Methode hat sich bewährt. Neben Morphin und seinen Derivaten verwendet Spiethoff dazu noch andere Narkotika, wie Antipyrin, Recvalysat und Bromural. Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist die von Kalberlah (Münch. med. Wochenschrift 1922, Hft. 4) erwähnte Tatsache einer anfänglichen Sperrung der Zellmembranen bestätigt gefunden. Wir sehen nach narkotischen Mitteln eine wesentlich verlangsamte Ausscheidung sowohl bei den per os, als auch bei den parenteral gegebenen. Die Verwendung des Adrenalins als vorbereitendes Mittel bei Salvarsanverabreichung veranlaßt uns, die Ausscheidung auch nach Adrenalinvorgabe zu untersuchen. Bei dieser Methode findet sich eine maximale Ausscheidung, die auf die schnell eintretende Kontraktion aller peripheren Gefäße mit Ausnahme der Nierengefäße zurückzuführen ist. Hinzu kommt noch die Steigerung der Herzkraft und eine maximale Durchblutung der nicht veränderten Glomeruli. Die gefäßsperrende und alle vitalen Vorgänge des menschlichen Organismus hemmende Eigenschaft der Narkotika ist schon lange bekannt. Wie die nächste Tabelle zeigt, ist nach allen Narkoticis sowohl innerhalb der 1., als auch innerhalb der nächsten 3 Stunden die Ausscheidung verlangsamt.

Ausscheidung innerhalb der	Narkophin 1 Stunde vorher gegeben. Von einer 0,03%igen Lösung subkutan		Antipyrin		Recvalysat 1 Stunde vorher 50 Tropfen	Luminal 1,0 g 1 Stunde vorher	Brom 1,5 g 1 Stunde vorher	Bromural 3 Tabletten 1 Stunde vorher	Adrenalin 1 mg 10 Minuten vorher
	0,3 ccm	1,0 ccm	1½ Stunden vorher 2,0 ccm intraglutäal	1 Stunde vorher 2,0 ccm per os					
1. ¼ Std.	12,0	28,5	10,71	7,00	4,00	16,06	10,18	22,40	56,50
2. ¼ »	17,0	10,0	6,23	13,32	3,65	10,87	13,08	8,25	—
3. ¼ »	10,0	8,9	5,30	4,85	11,00	3,70	4,37	2,95	18,00
4. ¼ »	8,0	4,4	3,01	4,50	3,2	2,79	2,90	2,00	10,00
nach 1 »	47,1	51,80	25,25	29,67	21,85	33,42	30,43	35,60	84,50
in der 2. »	20,5	7,2	3,16	3,33	1,25	4,31	3,10	2,18	10,60
» » 3. »	16,25	3,3	7,40	1,75	2,23	1,34	2,11	1,30	1,00
» » 4. »	5,0	—	1,25	0,75	—	0,65	0,75	1,20	—
Gesamtausscheidung:	88,85	62,30	37,06	35,50	25,33	39,72	36,39	40,28	96,10

Die anfangs erwähnte Methode der Injektion von Salvarsan-Serumlösungen veranlaßte uns fernerhin, die Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins bei Lösung in Serum und defibriniertem Eigen-

blut[1]) und arteigenem Serum, und ebenso nach vorausgegangenem Aderlaß zu untersuchen. Auch hier findet sich durchweg die Ausscheidung vermindert. Ob diese Verminderung auf einer Abnahme der Permeabilität der Grenzschichten der Zellen beruht oder auf andere Gründe zurückzuführen ist, vermag ich nicht zu entscheiden.

Ausscheidung innerhalb der	Phenolsulfophthalein gelöst in			100 ccm Aderlaß 1 Stunde vorher in %
	10 ccm arteigenem Serum in %	10 ccm Eigenserum in %	10 ccm defibriniertem Eigenblut in %	
1. 1/4 Stunde	16,4	15,0	20,5	20,5
2. 1/4 »	12,0	22,0	17,5	35,0
3. 1/4 »	10,0	13,5	5,0	10,7
4. 1/4 »	3,0	7,5	4,8	4,0
nach 1 »	41,4	58,0	47,8	70,2
in der 2. »	25,0	3,0	8,5	4,9
» » 3. »	1,0	1,0	8,0	3,7
» » 4. »	—	—	—	—
Gesamtausscheidung:	67,4	62,0	64,3	78,8

Das Bestreben, die Ausscheidung auf ein Minimum herabzudrücken, veranlaßte uns, die verschiedenen Methoden zu kombinieren. Wie die Tabelle zeigt, läßt sich durch Kombination einzelner, die Ausscheidung hemmender Mittel tatsächlich ein Minimum der Ausscheidung erreichen. Die geringsten Werte zeigen sich bei der Kombination von Antipyrin mit Narkophin und defibriniertem Eigenblut.

Es wird Sache der Klinik sein zu entscheiden, ob die vorbereitenden Methoden den therapeutischen Effekt im positiven oder negativen Sinne gegenüber dem ohne Vorgaben verändern. Wenn Kalberlah den Gedanken äußert, daß das Salvarsan wirksamer in Aktion treten kann, wenn es uns gelingen würde, ihm den Weg durch die sperrenden Zellmembranen der Gefäße und des Gewebes überhaupt zu öffnen, so könnte die Tatsache, daß das Salvarsan in Serum gelöst schneller aus der Blutbahn verschwindet als bei einer Lösung in Wasser, vielleicht ein Weg sein, der Kalberlah vor-

1) Spiethoff, Med. Klinik 1913, Nr. 24. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 27.

Ausscheidung innerhalb der	0,3 ccm Narkophin + 10 ccm 10%iger $CaCl_2$-Lösung, darin gelöst Ph.s.Ph. in %	0,3 ccm Narkophin + 10 ccm defibriniertes Eigenblut, darin gelöst Ph.s.Ph. in %	0,3 ccm Narkophin + 10 ccm Eigenserum, darin gelöst Ph.s.Ph. in %	Antipyrin 2,0 ccm (intramuskulär), 1/2 Stunde später 0,5 ccm Narkophin; 1 Stunde später 10 ccm defibriniertes Eigenblut, darin gelöst Ph.s.Ph. in %	50 Tropfen Recvalysat + 2,0 ccm Antipyrin (intramuskulär), 1 Stunde später 10 ccm defibriniertes Eigenblut, darin gelöst Ph.s.Ph. in %	50 Tropfen Recvalysat + 2,0 ccm Antipyrin (intramuskulär), 1 Stunde später 10 ccm Aqua destillata, darin gelöst Ph.s.Ph. in %
	Narkophin 1/2 Stunde vorher subkutan verabreicht					
1. 1/4 St.	22,0	12,06	13,75	4,75	5,00	8,50
2. 1/4 »	11,0	4,91	2,20	2,65	7,20	13,30
3. 1/4 »	4,25	2,70	2,45	1,05	11,00	16,02
4. 1/4 »	3,00	1,87	1,50	1,00	7,01	6,50
nach 1 »	40,25	21,54	19,90	9,45	30,21	44,32
in der 2. »	3,25	1,60	2,00	1,25	1,11	3,30
» » 3. »	1,37	1,00	0,75	0,05	1,00	2,00
» » 4. »	—	1,00	—	—	0,50	—
Gesamtausscheidung:	44,87	25,14	22,65	10,75	32,82	49,62

schwebte. Die Erfahrungen an der Jenaer Hautklinik sprechen allerdings nicht für eine Effektsteigerung durch Lösung des Salvarsans in Serum.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Angewöhnung an Arsenik.

Von

Fritz Kübler.

(Eingegangen am 28. I. 1923.)

Im Jahre 1906 veröffentlichte Cloetta[1]) eine Arbeit über die Angewöhnung an Arsenik, in der er zeigt, daß Hunde, denen man während längerer Zeit täglich As_2O_3 unter das Futter gemengt, beibringt, nach und nach gegen sehr hohe Dosen, die das Vielfache der letalen Dosis für einen nicht gewöhnten Hund ausmachen, giftfest werden. Cloetta führte diese Angewöhnung darauf zurück, daß der Darm die Fähigkeit erhalte, das As_2O_3 nicht mehr in den Körper übertreten zu lassen. Diese Auffassung wurde belegt durch die Analysen von Urin und Kot der Tiere, aus denen hervor ging, daß mit steigender As-Dosis die im Urin ausgeschiedene As-Menge prozentual und absolut ständig abnahm, während die im Kot ausgeschiedene entsprechend anstieg. Zuletzt hat dann Cloetta den an sehr hohe Dosen gewöhnten Hund mit dem 60. Teil der täglich per os verabreichten Menge subkutan vergiftet; d. h. mit einer Menge, welche ungefähr die letale Dosis für ein normales Tier darstellt. Der Hund ging unter den typischen Symptomen der As-Vergiftung zugrunde. Daraus glaubte Cloetta den Schluß ziehen zu dürfen, daß tatsächlich keine Angewöhnung des Gesamtkörpers zustande gekommen sei und daß die Immunität auf lokale Vorgänge im Darm, welche die Resorption verhindern, zurückzuführen sei.

Gegen diese Auffassung hat 1916 Joachimoglu[2]) Stellung ergriffen. Er bestreitet, daß der Darm diese Fähigkeit ausüben könne

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 54, S. 196.

2) Ebenda Bd. 79, S. 419.

und durch die Analysen von Urin und Kot zeigte er, daß die Ausscheidung im Urin bei der Angewöhnung nicht abnehme, sondern eher zunehme. Die starke Divergenz dieser beiden Auffassungen glaubte Joachimoglu darauf zurückführen zu können, daß die von Cloetta angewandte analytische Methode nicht fein genug gewesen sei, um die im Urin ausgeschiedene As-Menge völlig zu erfassen. Zu den erwähnten Divergenzen ist zunächst zu bemerken, daß die Versuchsbedingungen bei Cloetta und Joachimoglu nicht gleichartig waren. Cloetta hat seinen Hund ganz langsam, mit den kleinsten Dosen beginnend, wie dies auch bei den Arsenessern üblich ist, angewöhnt und erst im Verlauf von etwa 2 Jahren die hohe Toleranz erreicht. Joachimoglu ist besonders mit den anfänglichen Dosen viel rascher gestiegen und die erreichte absolute Toleranz war eine viel geringere. Da zudem die Tiere durch die Darreichung von As erkrankten, so hat man den Eindruck, daß es sich bei den Versuchen von Joachimoglu mehr um eine subakute Vergiftung, als um das Entstehen einer Toleranz gehandelt habe.

Da aber diese Frage praktisch und theoretisch ein großes Interesse hat, so habe ich entsprechende Versuche erneut durchgeführt, über deren Resultate ich nachfolgend berichte.

Zunächst bemühte ich mich eine möglichst genaue analytische Methode auszuarbeiten. Ich verzichtete dabei prinzipiell auf die von Cloetta benutzte, weil sie ja Joachimoglu beanstandet hatte. Die ersten diesbezüglichen Versuche, bei denen ich mich auch des persönlichen Rates von Herrn Prof. Treadwell zu erfreuen hatte, will ich nicht alle wiedergegeben, sondern mich auf die Beschreibung des Verfahrens beschränken, welches sowohl für den Urin, als auch für den Kot, die besten Resultate ergab.

Von der aufgefangenen Urinmenge wurde meist $^1/_3$—$^1/_5$ verarbeitet, indem etwa 500—1000 ccm in einem langhalsigen großen Kolben nach Zusatz von etwa 50 ccm konzentrierter HNO_3 eingeengt wurden. Wie sich dann die Flüssigkeit der Syrupkonsistenz näherte, tropfte ich 15—20 ccm konzentrierte H_2SO_4 zu. Die schwarze schaumige Masse, die sich bei weiterem Erhitzen durch Ausscheiden von Kohle bildete, wurde dann durch wiederholtes Zusetzen kleiner Mengen konzentrierter HNO_3 und Wiedererhitzen völlig entfärbt. Die letzten Reste von HNO_3, die bei der nachfolgenden Destillation und Fällung mit H_2S störend gewesen wären, wurden durch mehrmaliges Verdünnen mit Wasser und Wiedereinengen verjagt. Die so erhaltene farblose Flüssigkeit, meist etwa 20 ccm, wurde mit Wasser in einen Fraktionierkolben von 400 ccm gespült, mit kon-

zentrierter HCl auf 150—200 ccm ergänzt und nach Zusatz von 20 g Ferrochlorid im HCl-Strom in eine mit Eis-Kochsalz gekühlte Vorlage destilliert. Destillationsproben, die ich während des Destillierens abfing und mit H_2S prüfte, zeigten, das mindestens zweimaliges Nachfüllen des Destillationskolbens mit Wasser und HCl und erneutes Destillieren nötig ist, um jeden Rest von As als $AsCl_3$ in die Vorlage zu treiben. Zum Schluß wurde das wasserklare Destillat, meist 200—250 ccm, mit heißem Wasser auf 500 ccm aufgefüllt, um etwa gebildetes $AsCl_5$, das in verdünnter HCl und in der Hitze nicht beständig ist, in $AsCl_3$ zurück zu verwandeln. Aus dem Destillat fällte ich dann das As als As_2S_3 aus und fing dieses auf einem Goochtiegel auf, der bei 105° getrocknet und darauf gewogen wurde. Es wurden aber mit dem Arsentrisulfid immer noch wechselnde Mengen an Schwefel mit ausgefällt, besonders bei der Verarbeitung der Kotproben, da hier wegen der Anwesenheit von viel Gypsbrei die HNO_3 nicht so restlos vertrieben werden konnte; diese aber oxydierte den H_2S zu Schwefel. Der Niederschlag wurde deshalb nachdem er einmal bei 105° getrocknet und dann gewogen war, in einer dem Soxhletschen Apparate nachgebildeten Vorrichtung während 1½ Stunden mit CS_2 gewaschen, mit Alkohol und Äther nachgespült und wieder getrocknet und gewogen. Dies wiederholte ich bis zur Gewichtskonstanz.

Bei der Analyse des Kotes wurde die ganze, von 5—8 Tagen stammende Menge mit verdünnter HNO_3 so lange gekocht, bis eine homogene, dicke Flüssigkeit entstand. Von dieser wurde ein aliquoter Teil nach gutem Umrühren zur As-Bestimmung verwendet. Nach weiterem Zusatz von HNO_3 wurde diese Partie noch mehr eingeengt und dann, je nach der zu erwartenden Menge an Gyps, 30—40 ccm konzentrierte H_2SO_4 zugefügt, jedenfalls soviel, daß nachher noch die Konsistenz eines Breies erhalten wurde. Dabei ist große Vorsicht anzuwenden, wegen des heftigen Stoßens oder wegen des explosionsartigen Verpuffens des ganzen Kolbeninhaltes. Trat nun beim Weitererhitzen auch hier die Schwarzfärbung auf, so wurde wie beim Urin mit konzentrierter HNO_3 behandelt, bis die Masse auch bei starkem Erhitzen völlig weiß[1]) blieb. Dann wurde vom Gyps abfiltriert, reichlich mit Wasser gewaschen, das Filtrat eingeengt, die HNO_3 völlig verjagt und dann in gleicher Weise wie beim Urin nach Zusatz von HCl destilliert und mit H_2S

1) Joachimoglu erwähnt (a. a. O.), daß er braune Massen erhielt, die er mit Wasser auslaugte. Es erscheint mir nicht ausgeschlossen, daß dabei As von organischen Massen mechanisch zurückgehalten wurde.

gefällt. Die Brauchbarkeit der beschriebenen Methode ergibt sich aus folgenden Kontrollanalysen:

0,0494	As_2O_3	zu 1 l Urin gefügt;	gefunden:	0,0508	As_2O_3 =	103 %
0,0989	As_2O_3	» 15 g trockenem Kote;	»	0,0959	As_2O_3 =	97 »
0,0190	As_2O_3	» 10 g » »	»	0,0186	As_2O_3 =	98 »
0,0210	As_2O_3	» 1 l Urin gefügt;	»	0,02098	As_2O_3 =	99,9 »

Leider sind diese Bestimmungen nicht nur sehr zeitraubend, sondern sie sind durch das ständige Arbeiten in einer Atmosphäre von HNO_3 und H_2SO_4-Dämpfen auch sehr unangenehm. Es wird es mir deshalb niemand verdenken, daß ich mich auf eine bestimmte Anzahl von Untersuchungen beschränkte, dafür aber jede Bestimmung doppelt ausführte und falls sich Differenzen ergaben, noch eine dritte Analyse anstellte, so daß ich glaube für die Richtigkeit der mitgeteilten Ergebnisse einstehen zu können um so mehr, als einige Kontrollanalysen, unabhängig von mir, durch Dr. Wünsche ausgeführt wurden.

Bei der Ausführung der Fütterungsversuche erhielten die Tiere das As zunächst in gelöster Form. Begonnen wurde mit 1 mg As_2O_3 pro die; waren Dosen von 15—20 mg erreicht, so wurde der As von da ab in Substanz, und zwar in Wurst eingepackt verabreicht. Das Tier verschlang die betreffenden Wurststücke sofort, so daß die Eingabe eine genau quantitative war. Ich habe mich dabei an die Beobachtung von Cloetta gehalten, daß man namentlich am Anfang nur sehr langsam mit der Dosis steigen darf; so brauchte ich auch meist 5 Monate, um auf die tägliche Menge von 50 mg zu kommen.

Der erste Versuch wurde an einem Schäferhunde von 11,3 kg durchgeführt; er dauerte ziemlich genau 14 Monate, indem am 13. II. 1918 begonnen und am 19. IV. 1919 aufgehört wurde. In dieser Zeit war eine Steigerung von 1 auf 800 mg erzielt worden. Zum Auffangen von Urin und Kot wurde das Tier jeweils 8 Tage in den Stoffwechselkäfig gebracht, wobei ich darauf achtete, daß der entleerte Kot möglichst bald aus dem Käfig gebracht wurde, um eine Verunreinigung des Urins damit zu vermeiden. Im ganzen wurden 10 solcher Perioden durchgeführt, und zwar bei einer jeweiligen Tagesdosis von 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 600, 800, 800 mg As_2O_3. Wegen öfterer Abwesenheit im Militärdienst konnten die Analysen manchmal erst nach längerer Zeit, einmal erst nach 11 Monaten, ausgeführt werden. Der Urin wurde deshalb in gut verschlossene Flaschen unter Zusatz von Chloroform abgefüllt, der Kot in weithalsige Gläser gebracht, die mit Pergamentpapier verschlossen wurden. Dieses Vorgehen brachte nun in bezug auf die Kotanalysen eine

interessante, aber sehr unangenehme Überraschung. Beim Öffnen der Gläser zeigte sich ein deutlicher Knoblauchgeruch und die Analyse ergab ein dem Verlust durch flüchtige As-Verbindungen entsprechendes Defizit. In der Tabelle I sind die erhaltenen Resultate zusammengestellt.

Tabelle 1.

Datum	Dosis pro die in mg	In der ganzen Zeit in mg	Im Urin	= pro die	% der Einfuhr	Im Kot	= % der Einfuhr
4. IV.—12. IV. 1918	10	80	0,0186	0,0023	23	0,0446	55,8
28. V.—6. VI. 1918	20	160	0,0624	0,0078	39	0,0924	51,4
15. VII.—23. VII. 1918	50	400	0,0421	0,0052	10	0,345	86
26. VIII.—3. IX. 1918	100	800	0,0491	0,0061	6	0,737	92
18. X.—26. X. 1918	200	1600	0,0895	0,011	5,5	0,7635	47,7
21. XI.—29. XI. 1918	300	2400	0,0852	0,0106	3,2	0,6129	25,5
30. XII. 1918—7. I. 1919	400	3200	0,1442	0,018	4,5	0,7543	23,6
27. I.—1. II. 1919	600	3000	0,100	0,02	3,3	—	—
3. III.—8. III. 1919	800	4000	0,0907	0,0181	2 1/4	—	—
14. VI.—20. IV. 1919	800	4800	0,0150	0,0025	0,3	—	—

Es ergibt sich aus der Tabelle, daß die Totalverluste im Kot mit der steigenden Dosis zunehmen, wie das auch ohne weiteres zu erwarten war. Bei den kleinen Dosen bildete die Masse des Kotes einen genügenden Schutz gegen stärkere Verflüchtigung. Im Experiment wurde diese Annahme dadurch bestätigt, daß eine Kotprobe, deren As-Gehalt bekannt war, für mehrere Wochen beiseite gestellt und dann analysiert wurde, wobei sich wieder ein As-Verlust zeigte, wie aus folgenden Zahlen hervorgeht.

Im Januar 1922 2,0 g As_2O_3 zu 400 g Kot gefügt; Anfang Juli analysiert; gefunden: 1,7406 As_2O_3 = 87%. Dagegen
im Januar 1922 0,0423 g As_2O_3 zu 500 ccm Urin gefügt; Anfang Juli analysiert: gefunden; 0,0412 As_2O_3 = 97%.

Aus diesem Grunde sind auch auf der Tabelle die letzten Kotanalysen weggelassen. Dagegen zeigte der Kontrollversuch, daß aus den wohlverschlossenen Urinflaschen kein As hatte entweichen können, so daß also diese Analysen vollgültig sind. In geradezu drastischer Weise wurde dieses Entweichen von As durch die zufällige Beobachtung demonstriert, daß ich eine der Kotproben in den Wärmeschrank gestellt hatte, wobei sich an einem Porzellantiegel, der sich darüber befand, in wenigen Stunden ein Beschlag von metallischem As gebildet hatte. In Folge dieser Feststellungen wurde in Zukunft

jede Kotportion sogleich mit konzentrierter HNO_3 überschichtet, und die Analyse ausgeführt, sowie die Gesamtportion einer Periode beisammen war. Auf Befragen teilte mir Herr Prof. Cloetta mit, daß er bei seinen erwähnten Versuchen, allerdings ohne diese Gefahr zu kennen, den Kot immer sofort verarbeitet habe. Auf diesen Versuchsfehler sind vielleicht auch die Angaben zurückzuführen, denen man in der Literatur[1]) mitunter begegnet, daß ein Teil des eingeführten As auf anderem Wege als mit Kot und Urin den Körper wieder verlasse.

Die Betrachtung der uns am meisten interessierenden Ausscheidung im Urin ergibt sehr deutlich die stetige Abnahme dieser Größe, die von einem Maximum von 39% auf 0,3% herunter sinkt. Sehr instruktiv ist dabei, wie das Verweilen auf einer Dosis von 800 mg während 6 Wochen die Resorption von 2,1% auf 0,3% herunter drückt, wobei also auch die absolute Menge des im Urin ausgeschiedenen As abnimmt. Dieser Versuch zeigt uns auch aufs deutlichste, wie lange es braucht, bis eine eigentliche Immunität des Darmes erzielt wird. Es ist überhaupt fraglich, ob man das Recht hat, von einer absoluten Immunität zu sprechen. Ich hatte den Eindruck, daß jede Steigerung der Dosis zunächst von einer Mehrausscheidung im Urin beantwortet wird und daß erst die Gewöhnung an den neuen Reiz die Resorption bei der betreffenden Dosis allmählich herabsetzt. So wird es auch verständlich, daß jedes zu rasche Vorgehen oder eine interkurrente Erkrankung des Tieres, mit Beteiligung des Darmes, das ganze bisher erreichte Resultat der Angewöhnung wieder gefährdet. Das trat z. B. auch bei unserem Tiere ein, als ich plötzlich von 400 mg täglicher Dosis auf 600 mg stieg. Der Hund bekam Durchfälle, magerte ab, und es mußte wieder mit einer wesentlich kleineren Dosis der Angewöhnungsprozeß von neuem eingeleitet werden. Diese Beobachtung entspricht auch genau dem, was von den Arsenikessern berichtet wird; daß nämlich plötzliche Todesfälle infolge unvorsichtigem Einnehmen einer zu großen Dosis beobachtet wurden. Wahrscheinlich gibt es für jedes Individuum eine Grenze, die nicht überschritten werden kann, weil sonst im Darm, an Stelle einer Immunisierung eine Reizung entsteht, die einerseits durch die Darmstörung selbst (Abmagerung), andererseits durch die Eröffnung einer übermäßigen Resorption, den Tod herbeiführt. Es ist deshalb auch nicht zu verwundern, wenn ein Tier, das an eine bestimmte Dosis As_2O_3 in Substanz gewöhnt war,

1) Hausmann, Pflügers Archiv Bd. 113, S. 327.

intolerant gegen diese Dosis ist, wenn sie ihm in gelöster Form gegeben wird. Die Reizung des Darmes ist dann wieder eine viel intensivere. Ein zweiter Versuch konnte leider nicht zu Ende geführt werden, weil das Tier, als es bei 300 mg angelangt war, einer Stallseuche zum Opfer fiel.

Die Ausscheidung betrug pro die im Urin:

vom 28. III.—5. IV. 1918	bei	10	mg	pro	die	0,00068 As_2O_3 = 6,8 %
» 22. V.—30. V. 1918	»	20	»	»	»	0,00077 As_2O_3 = 7,7 »
» 15. VII.—23. VII. 1918	»	50	»	»	»	0,0031 As_2O_3 = 6,0 »
» 26. VIII.—3. IX. 1918	»	100	»	»	»	0,0074 As_2O_3 = 7,4 »
» 6. X.—13. X. 1918	»	200	»	»	»	0,0089 As_2O_3 = 4,5 »
» 17. XI.—25. XI. 1918	»	300	»	»	»	0,0095 As_2O_3 = 3,1 »

Der Versuch dauerte 10 Monate. Nach den Erfahrungen, die ich beim ersten Hunde gemacht hatte, verzichtete ich auf eine Analyse des Kotes, da dieser ebenfalls während meiner Abwesenheit hatte aufbewahrt werden müssen. Im Prinzip ist das Resultat dasselbe wie beim ersten Versuch; im Verlaufe der Zufuhr wird prozentual immer weniger durch den Urin ausgeschieden. Leider war die Zeit zu kurz gewesen, um das Tier soweit anzugewöhnen, daß auch absolut die ausgeschiedene Menge im Urin zurückging. Da dieses nach den Ergebnissen des ersten Versuches namentlich dann aufzutreten scheint, wenn das Tier einige Zeit bei derselben Dosis belassen wird, wobei der Darm sich offenbar an den betreffenden Reiz gewöhnt, so wurde bei einem weiteren Versuche weniger Wert darauf gelegt, das Tier weitgehend zu immunisieren, als vielmehr festzustellen, wie weit sich bei längerer Verabreichung derselben Dosis eventuell die Resorptionsverhältnisse verändern. Der Hund, der bei diesem Versuche diente, befand sich zu Beginn des Versuches in einem sehr elenden Zustande; hochgradig abgemagert, apathisch, mit geringem Appetit, bot er das Bild einer typischen Indikation für therapeutische As-Zufuhr. Der Erfolg war auch geradezu verblüffend. Ganz langsam wurde, am 14. II. 1921 mit 2 mg As_2O_3 beginnend, innerhalb von 6 Monaten die Dosis auf 100 mg erhöht. Während dieser Zeit stieg das Körpergewicht von 8,3 auf 13 kg, das Fell wurde glänzend und glatt, das Benehmen lebhaft und die Freßlust ließ nichts mehr zu wünschen übrig.

In der Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Analysen eingetragen. Es wurde nicht zu jeder Harnanalyse eine entsprechende Kotuntersuchung angestellt, weil die prozentualen Verhältnisse hier viel weniger Bedeutung haben als beim Urin und die Urinanalysen auch viel genauer sind, weil mit den Kontrollen stets das ganze Urinquantum

verarbeitet wurde, während beim Kot nicht mehr als $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ genommen wurde, so daß die Multiplikation, auch bei ganz kleinen analytischen Fehlern, das Ausscheidungsverhältnis um einige % verschieben konnte. Die Hauptsache bei den Kotanalysen war ja nur, zu zeigen, daß tatsächlich die ganz überwiegende Menge des As im Kote wieder erscheint. Die feinern Vorgänge der Resorption lassen sich ausschließlich durch die genaue Analyse des Urins ermitteln.

Tabelle 2.

Datum	Tages-einfuhr in mg	Während der Periode	Im Urin im ganzen	= pro die	= % der Einfuhr	Im Kot im ganzen	= % der Einfuhr
14. IX.—18. IX. 1921	110	440	0,01608	0,004	3,66	0,3753	85,3
8. XI.—11. XI. 1921	200	600	0,0174	0,0058	2,9	—	—
14. XI.—21. XI. 1921	200	1400	0,0309	0,0044	2,2	1,286	92
24. I.—27. I. 1922	300	900	0,0253	0,0084	2,8	—	—
31. I.—7. II. 1922	300	2100	0,0565	0,0081	2,7	2,0292	96,2
7. IV.—13. IV. 1922	300	1800	0,0463	0,0077	2,56	1,73	96
29. V.—3. VI. 1922	300	1500	0,0424	0,0085	2,8	—	—
8. VII.—14. VII. 1922	400	2400	0,0984	0,0164	4,1	2,235	93
15. VIII.—18. VIII. 1922	400	1200	0,0216	0,0072	1,8	—	—
8. IX.—11. IX. 1922	400	1200	0,0103	0,0034	0,86	—	—

Das Ergebnis entspricht völlig dem, was aus dem ersten Versuch zu folgern war. Jede Erhöhung der Dosis ist zunächst von einer Vermehrung der absoluten Ausscheidung im Urin und auch einer schwachen Zunahme der prozentualen Resorption gefolgt. Bei Weitergabe derselben Dosis gewöhnt sich der Darm an den Reiz und beide Zahlen nehmen sukzessive ab. Nur beim Verweilen auf 300 mg pro die zeigt sich keine deutliche Angewöhnung; um so mehr tritt sie dann bei 400 mg hervor (Sinken der Ausscheidung von 4% auf 0,86%), so daß der Hund absolut und prozentual weniger As ausscheidet als bei 110 mg Zufuhr. Damit ist eigentlich die Frage nach dem Wesen der As-Angewöhnung entschieden. Denn wenn ein Tier bei gleichbleibender Zufuhr (800 mg im ersten, 400 mg im dritten Versuch) starkes Zurückgehen der As-Ausscheidung im Urin zeigt bei gutem Allgemeinbefinden, so spricht das deutlich für eine enterale Ursache der Angewöhnung.

Gerade bei diesem Tiere hatte ich den Eindruck, daß es sich für eine hochgradige Angewöhnung nicht gut eigne, weil bei ihm die typische Verminderung der Resorption sich nur sehr langsam er-

reichen ließ und jede zu rasche Steigerung vorübergehend etwas Durchfall auslöste. Immerhin war die schließlich erzielte Angewöhnung des Darmes für die Dosis von 400 mg eine recht weitgehende.

Bei diesem Tiere wurde der auch schon von Cloetta ausgeführte Kontrollversuch mit perkutaner As-Zufuhr wiederholt. Nachdem bei einer täglichen Ausfuhr im Urin von 0,86 % die Resorption pro die nur 3,4 mg betrug, konnte man annehmen, daß dieses Tier sich gegenüber der parenteralen Zufuhr von As wie ein nicht an das Gift gewöhntes Tier verhalten werde. Nachdem die tägliche Eingabe von 400 mg 2 Tage sistiert worden war, erhielt der Hund 50 mg As_2O_3 in subkutaner Gabe; es ist das die Dosis, welche nach den Angaben in der Literatur, für den normalen Hund als tötlich zu betrachten ist. Schon nach ein paar Stunden traten bei dem vorher völlig gesunden Tiere die bekannten schweren Erscheinungen, Erbrechen, Durchfall und Hinfälligkeit auf; das Tier ging an der Vergiftung zugrunde.

Vergleicht man die prozentuale Ausscheidung in Urin und Kot mit der eingeführten Menge, so ergibt sich fast stets ein Defizit von einigen Prozenten. Joachimoglu, der auch solche Differenzen beobachtete, schreibt dies einer Retention im Körper zu. Wenn, wie bei unserem Hunde, die Fütterungszeit mehr als 18 Monate betrug, so hätten sich da ganz bedeutende Mengen von As anhäufen müssen, die rechnerisch sich auf 2—5 g As_2O_3 ermitteln lassen. Sicher wäre ein Hauptteil davon in der Leber magaziniert worden und deshalb untersuchte ich diese auch bei dem vergifteten Tiere. Es wurden darin 0,0117 g As_2O_3 gefunden; 3 Tage nach der subkutanen Vergiftung, 5 nach der letzten Eingabe von 400 mg per os. Machte man auch die ganz unzulässige Annahme, daß der retinierte As sich in der gleichen Konzentration, wie in der Leber, auf den ganzen Körper verteilt habe, so gelangte man zu einer Menge von 0,468 g As_2O_3, etwa 0,76 % der gesamten verfütterten As_2O_3-Menge von etwa 61 g, während die Summation der fraglichen Defizite, wie erwähnt, etwa 2—5 g ergäbe. Es kann sich also bei diesen Differenzen nicht um eine Retention handeln, sondern nur um kleine Fehler bei den Kotanalysen, die aber bei der Multiplikation mit 20—50 rein rechnerisch ein Defizit vortäuschen konnten, das aber nach der Leberanalyse offenbar nicht besteht. In Wirklichkeit hat der Hund wohl nicht viel über den in der Leber gefundenen As-Gehalt hinaus gespeichert.

Aus allen diesen Ergebnissen komme ich zu der Auffassung, daß für die Beurteilung der As-Resorption den Urinanalysen die größere Bedeutung zukommt, weil es technisch unmöglich ist, die großen

Kotmengen einer längeren Periode gesamt zu analysieren, während dies auch bei einem achttägigen Urinquantum gut geht. Voraussetzung dabei ist, daß der resorbierte As auch wirklich durch den Urin, und nicht etwa wieder durch den Darm oder anderswie ausgeschieden wird. Für die Richtigkeit dieser Annahme mußte aber noch der Beweis erbracht werden. Hierfür benutzte ich den Schäferhund, der schon beim ersten Versuch gedient hatte. Als dieser erneut auf eine Dosis von 500 mg As_2O_3 pro die gebracht worden war, und dabei konstant 0,0142 g As_2O_3 täglich im Urin ausschied, verabreichte ich ihm während 4 Tagen außer der oralen Gabe noch täglich 7,5 mg subkutan. Ich wählte diese Dosis, weil die Erfahrung gezeigt hatte, daß Hunde eine Resorption bis auf 20 mg täglich zu ertragen scheinen. Zusammen mit der bereits ausgeschiedenen Menge kam ich so an die obere Grenze der tolerierten Dosis und der Zuwachs war doch so beträchtlich, daß er bei der Ausscheidung im Urin sich geltend machen mußte und von der Analyse erfaßt werden konnte. Die Urinanalyse der 4 Injektionstage ergab eine Ausscheidung pro die von 0,0221—0,0223 g As_2O_3. Aus diesem fast unerwartet exakten Ausfall der Analyse ergibt sich die Berechtigung für die Auffassung, daß der resorbierte As ausschließlich durch die Nieren zur Ausscheidung gelangt. Damit wird auch meine obige Annahme, daß die Differenzen zwischen der eingeführten und der im Kot und Urin wiedergefundenen As-Menge lediglich durch die, bei der Multiplikation entstehenden Analysenfehler des Kotes bedingt seien, gestützt.

Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß die mit der As-Fütterung erzielte Giftresistenz offenbar eine relative ist und daß mit jeder Steigerung der Dosen das Tier zuerst mit einer vorübergehenden Mehrausscheidung im Urin reagiert und erst nach einiger Zeit gegenüber dem neuen Reiz sich imunisiert. Es erschien daher interessant, zu untersuchen, wie ein Tier sich verhalte, das an As gewöhnt worden war und das nach längerem Aussetzen der As-Zufuhr wieder erneut As per os erhielt. Zu diesem Versuche benützte ich das erste Versuchstier, das vom 13. II. 1918—19. IV. 1919 angewöhnt worden war und eine Toleranz gegen 800 mg As_2O_3 bei einer Resorption von 0,3 % der Einfuhr erworben hatte.

Am 7. IV. 1922, also 3 Jahre später, begann ich erneut mit der As-Fütterung. Gleich zu Beginn zeigte sich eine höhere Toleranz als im ersten Versuch, so daß ich in der kurzen Zeit von 3 Monaten schon auf die Tagesdosis von 500 mg kam. Die Resorptionsverhältnisse ergeben sich aus den folgenden Analysen:

Tabelle 3.

Datum	Zufuhr pro die in mg	Im Urin pro die in mg	= % der Zufuhr
11. V.—17. V. 1922	100	2,8	2,8
8. VI.—16. VI. 1922	250	11	4,4
17. VII.—20. VII. 1922	500	14,2	2,8

Demzufolge hatte sich also das Tier innerhalb sehr kurzer Zeit fast genau auf das früher erreichte prozentuale Verhältnis der Resorption wieder eingestellt, so daß wir annehmen müssen, daß vom ersten Versuch her eine Disposition des Darmes zur Ablehnung der As-Resorption und eine erhöhte Widerstandskraft gegen dessen Reizwirkung zurückgeblieben war. Letzteres dürfte man daraus schließen, daß das Tier die rasche Steigerung der Dosis anstandslos ertrug und während des Versuches sein Gewicht von 13 kg auf 17,2 erhöhte. Es hat sich bei diesen jahrelangen Versuchen überhaupt gezeigt, daß die Gewichtszunahme der Tiere am deutlichsten ist, wenn nur kleine As-Mengen resorbiert und im Urin ausgeschieden werden; sowie Darmreizung und somit größere Resorption sich einstellten, kam es stets zu starken Gewichtsstürzen. Immerhin zeigte sich auch bei diesem Tiere wieder die Tendenz bei einer jeden neuen Steigerung der Dosen vorübergehend etwas mehr As zu resorbieren und im Urin auszuscheiden, bis die Toleranz für die betreffende Dosis wieder erreicht war. Sicher hätte bei dieser guten Disposition des Darmes bei längerer Fortsetzung des Versuches sich sogar noch eine Ausscheidung von weniger als 0,3% erzielen lassen, doch war es mir nicht mehr möglich, die schon mehr als 3 Jahre dauernden Versuche noch weiter auszudehnen.

Die vorliegenden Ergebnisse und Überlegungen führen zu einem Standpunkt, der von dem Joachimoglus abweicht, welcher als Maßstab für den resorbierten As nicht nur das im Urin ausgeschiedene Quantum ansieht, sondern auch das aus den Kotanalysen im Vergleich zur Einfuhr sich ergebende As-Defizit als resorbierte d. h. retinierten As betrachtet. Dementsprechend betrachtet er es auch als ungünstig, wenn im Urin wenig As erscheint, weil dann um so mehr retiniert werde. Nähme man diesen Standpunkt ein, so müßte es im Verlauf der langen Fütterungen zu einer unmöglich großen As-Speicherung im Tierkörper kommen und es wäre ferner auch nicht verständlich, warum die Tiere bei hohen Dosen sich gerade dann am besten befanden, wenn sie am wenigsten im Urin aus-

schieden. Wie aus der Leberanalyse des 18 Monate lang gefütterten Tieres hervorgeht, wird neben der im Urin täglich ausgeschiedenen As-Menge jedenfalls nur ein sehr geringes Quantum täglich in der Leber retiniert, was auch aufs deutlichste der Versuch mit der subkutanen Zufuhr beweist. Das Defizit bei der Kotanalyse ist also in der Hauptsache auf die unvermeidlichen Analysenfehler zurückzuführen.

Auch aus meinen Versuchen geht hervor, daß die Tiere bei dem Versuch der Angewöhnung an As sich verschieden verhalten können. Es ist daher möglich, daß eventuelle Nachprüfer wieder zu anderu Resultaten kommen können. Das würde aber an meinen Schlußfolgerungen nichts ändern; maßgebend ist der positive Befund. Denn die gestellte Frage lautet: Wie kommt die Angewöhnung des Arsenikessers da, wo sie wirklich eintritt, zustande? Was eventuell sonst noch alles bei den einzelnen Individuen an Abweichungen beobachtet werden kann, hat nur sekundäres Interesse.

Im Jahre 1920 veröffentlichte Neuschloß[1]) eine Arbeit, in der er über die Angewöhnung von Paramäzien an As_2O_3 berichtet. Er kommt zum Schluß, daß die von ihm beobachtete, angezüchtete Resistenz der Paramäzien darauf beruht, daß diese die Fähigkeit erwerben, den dreiwertigen As in den weit weniger giftigen fünfwertigen umzuwandeln.

Man könnte sich deshalb fragen, ob auch bei der von uns beobachteten Angewöhnung solche Umwandlungsprozesse beteiligt waren. Mit meiner Analysenmethode wären sie nicht nachzuweisen gewesen. Es wäre ja denkbar, daß der Darm fünfwertigem As leichter zurückhalten könnte oder daß er durch ihn weniger gereizt würde, doch ist bei den vorwiegend desoxydierenden Vorgängen im Darm die Umwandlung von drei- in fünfwertigen As nicht sehr wahrscheinlich. Als wesentlich jedoch bliebe immerhin die Tatsache der mit der Zeit sich verringernden Resorption aus dem Darm bestehen, wie sie sich aus meinen Versuchen in Übereinstimmung mit den Resultaten von Cloetta ergibt.

Zusammenfassung.

Es gelingt Hunde in langen Zeiträumen an hohe, sonst letale Dosen von As_2O_3 zu gewöhnen.

Mit der Gewöhnung wird die mit dem Urin ausgeschiedene As-Menge kleiner. Diese Abnahme ist in erster Linie prozentual sehr

1) Pflügers Archiv Bd. 178, S. 69.

deutlich und kann bis auf 0,3% der eingeführten Menge sinken. Sie ist aber auch absolut zu erreichen, so daß ein Hund bei 20 mg Zufuhr mehr As im Urin ausscheiden kann als bei 800 mg täglicher Zufuhr. Die prozentuale und absolute Verminderung des As-Ausscheidung im Urin ist bedingt durch eine Verminderung der Resorption im Darm; diese wird oft erst manifest, wenn ein Tier einige Zeit auf derselben Dosis belassen wird, während umgekehrt jede Steigerung von einer vorübergehenden Mehrausscheidung, wohl infolge von Darmreizung, gefolgt ist.

Der resorbierte As wird ausschließlich durch die Nieren ausgeschieden, eine wesentliche Retention findet nicht statt.

Eine einmal erworbene Immunität kann, auch wenn sie nicht mehr geübt wird, lange Zeit bestehen bleiben. Bei erneuter Fütterung macht sie sich durch höhere Toleranz des Tieres bemerkbar.

Die Erklärung für die Angewöhnung ist also in den Verhältnissen des Darmes zu suchen. Dementsprechend gehen die an As gewöhnten Tiere nach subkutaner As-Injektion bei ungefähr den gleichen Dosen zugrunde wie normal Tiere.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung beim alizyklischen Tetrahydro-β-Naphtylamin und seinen Derivaten.

II. Mitteilung[1]).

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 28. I. 1923.)

Die in verschiedener Hinsicht interessanten Ergebnisse unserer früheren Versuche mit diesen Körpern veranlaßten uns, noch weitere Derivate des ac-Tetrahydro-β-Naphtylamins (in der Folge kurz β-T. genannt) in den Bereich unserer Untersuchungen einzubeziehen. Einesteils sind es neue Körper, deren Darstellung und Eigenschaften der eine von uns bereits mitgeteilt hat[2]), zum anderen Teil sind es Substanzen, die schon von dem Entdecker der ganzen Körperklasse, Bamberger[3]), beschrieben und von uns nach seinen Angaben hergestellt worden sind.

Die in der I. Mitteilung beschriebene, dem β-T. gegenüber verstärkte und gleichzeitig etwas abgekürzte Wirkung seines Monomethylderivates erweckte in uns den Wunsch, noch andere, ähnlich konstituierte Verbindungen, wie das Dimethyl-β-T., das Hydrindamin und seine Alkylderivate auf ihre physiologische Wirksamkeit hin zu prüfen. Auch die äußerst interessante Umkehrung der Wirkung, die wir bei der Einführung eines Säurerestes in das Molekül des β-T.s erzielten, haben wir zum Gegenstand weiterer Studien gemacht und

1) I. Mitteilung s. Dieses Archiv 1913, Bd. 73, S. 398.

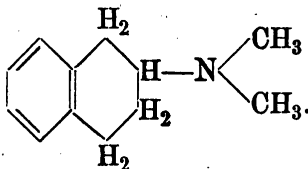
2) Ernst Waser, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1916, Bd. 49, S. 1202.

3) Literatur s. unsere I. Mitteilung.

weiterhin auch noch die Harnstoff-, Thioharnstoff- und Urethanderivate des β-T.s, sowie das quaternäre Ammoniumchlorid desselben im Tierversuch geprüft. Schließlich haben wir unsere Untersuchungen auch auf das ac-Tetrahydronaphtobenzylamin und seine Derivate ausgedehnt.

I. Alkylderivate.

a) N-Dimethyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin



Dieser Körper ist schon von Bamberger und Müller[1]) in allerdings verschwindend kleiner Ausbeute erhalten und von R. Stern[2]) pharmakologisch geprüft worden. Die Untersuchungen Sterns können, da sie nur mit minimalen Substanzmengen vorgenommen wurden, in bezug auf ihre Resultate keinen Anspruch auf Endgültigkeit erheben. Vor allem erschien es uns auffallend, daß diese Substanz wohl Mydriasis, dagegen keine Temperatursteigerung hervorrufen sollte, und da auch über die Blutdruckwirkung nichts bekannt war, so unternahmen wir es, diesen Körper auf ganz neuem Wege in ausreichender Menge darzustellen[3]) und ihn erneut auf seine Wirksamkeit zu prüfen. Dabei zeigte sich, daß das Dimethyl-β-T. beim Frosch ganz ähnliche Wirkungen hervorruft, wie das β-T. selbst, einzig die Herztätigkeit wird nicht merklich beeinflußt.

Wir spritzten 2,5 %ige Lösungen in die Lymphsäcke beider Oberschenkel:

Zeit	Frosch 118	Frosch 119
9h 28′	0,025 g Dimethyl-β-T.-Chlorhydat.	0,025 g Dimethyl-β-T.-Chlorhydrat.
9h 29′	Beginnende Lähmung.	—
9h 30′	Dreht sich nicht mehr um; Pupille erweitert.	Beginnende Lähmung; Pupille etwas vergrößert.
9h 32′	Reagiert nur noch vorn auf Kneifen.	Dreht sich nicht mehr um.
9h 36′	Atmung wird intermittierend; keine lokale Reizwirkung.	Hinterbeine unempfindlich.

1) Bamberger und Müller, Berichte der Deutschen Chem. Ges. 1889, Bd. 22, S. 1295.

2) R. Stern, Virchows Archiv 1889, Bd. 117, S. 418.

3) Ernst Waser, a. a. O.

Zeit	Frosch 118	Frosch 119
9^h 43′	Atmung schlecht: Kornealreflex noch vorhanden.	Atmung schlecht; Kornealreflex noch vorhanden.
9^h 48′	Herz schlägt gut.	—
9^h 50′	Pupille maximal erweitert; Atmung sehr schlecht.	Keine lokale Reizwirkung.
9^h 55′	Kornealreflex 0; Atmung 0.	Kornealreflex sehr schwach.
10^h 00′	Herztätigkeit gut.	Maximale Mydriasis; Herz schlägt gut.
10^h 10′	—	Kornealreflex 0; Atmung 0; Herztätigkeit gut.

Beim Warmblüter lagen die Verhältnisse ganz anders. Um direkte Vergleiche mit der Wirkung der Ausgangsbase anstellen zu können, behandelten wir zwei Kaninchen subkutan mit je 0,03 g β-T., ließen ihnen zur Erholung 2 Tage Zeit und wiederholten den Versuch mit je 0,1 g Dimethyl-β-T.

Zeit	Kaninchen 1, 2100 g Gewicht, ♀		Kaninchen 2, 2100 g Gewicht, ♀	
	Temperatur in °	Pupille in mm	Temperatur in °	Pupille in mm
8^h 25′	39,0	6,5	39,5	6,5
8^h 30′	0,03 g β-T.-Chlorhydrat subkutan.		0,03 g β-T.-Chlorhydrat subkutan.	
8^h 45′	39,2	10,5	39,5	10,5
9^h 00′	39,5	11	39,9	11
9^h 15′	40,0	11	40,1	11
9^h 30′	40,3	11	40,4	11,5
9^h 45′	40,2	10	40,3	10,5
10^h 00′	40,1	9,5	40,2	10
10^h 15′	39,7	9,5	40,1	9,5
10^h 30′	39,4	9,5	39,8	9,5
10^h 45′	39,1	9	39,7	9
11^h 00′	39,0	9	39,6	9
11^h 15′	39,0	8,5	39,5	8
	2 Tage Ruhepause.			
	1950 g Gewicht.		1700 g Gewicht.	
8^h 30′	39,2	7,5	39,0	7,5
8^h 50′	0,1 g Dimethyl-β-T.-Chlorhydrat subkutan.		0,1 g Dimethyl-β-T.-Chlorhydrat subkutan.	
9^h 05′	39,3	10,5	39,2	11
9^h 20′	39,3	11	39,3	11
9^h 35′	39,3	11	39,3	11
9^h 50′	39,3	11	39,1	10
10^h 05′	39,3	10	39,1	10
10^h 20′	39,3	9,5	38,7	9
10^h 35′	39,1	9,5	38,6	9
10^h 50′	39,3	9,5	38,5	9
11^h 05′	39,2	9,5	38,5	9
11^h 35′	39,2	10	38,8	9,5
11^h 50′	39,2	9,5	38,9	9
	Völlige Erholung.		Völlige Erholung.	

Es zeigte sich hier nun, obschon eine der minimal tödlichen Dosis β-T. entsprechende Menge Dimethylbase eingespritzt wurde, eine ganz unerhebliche Temperatursteigerung neben ziemlich bedeutender Mydriasis. Das gleiche konnten wir bei einer ganzen Anzahl von Kaninchen konstatieren. Unsere Versuche fielen somit im gleichen Sinne aus, wie diejenigen Sterns.

Im Blutdruckversuch an Hunden zeigte sich überraschenderweise die erwartete Steigerung des Druckes nicht; mit Ausnahme eines einzigen Falles, in dem wir eine ganz schwache Erhöhung sahen, beobachteten wir stets ziemlich bedeutenden Druckabfall. Wir bedienten uns für diese Versuche der gleichen Anordnungen, wie sie in unserer I. Mitteilung geschildert wurden[1]).

Hund 1, 13800 g Gewicht, ♂, Chloralhydrat-Äthernarkose

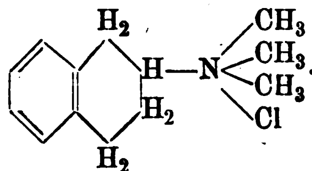
Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
8h 46′	—	140	—
8h 47′	5 mg Dimethyl-β-T.-Chlorhydrat	140	—
8h 48′	—	**105**	—
8h 54′	5 mg Dimethyl-β-T.-Chlorhydrat	150	—
8h 55′	—	**135**	—
8h 58′	5 mg Monomethyl-β-T.-Chlorhydrat	150	—
8h 59′	—	**185**	—
9h 03′	—	170	—
9h 06′	—	155	Kolossale Atmungserregung und Aufregung trotz tiefster Narkose. (Kornealreflex = 0.)

Ähnliche Resultate erhielten wir in mehreren anderen Fällen; in dem einzigen Falle, der durch Dimethyl-β-T. verursachten Steigerung, betrug diese nach 5 mg 10 mm Hg (von 150 mm auf 160 mm). Monomethyl-β-T. und auch das β-T. selbst bewirkten stets noch starke und anhaltende Steigerung, wenn sie nach dem Dimethylderivat eingespritzt wurden. Dieses selbst gab nach vorgängiger Injektion der beiden erwähnten Basen stets die gleiche Senkung. Wurde die Dimethylbase mehrmals hintereinander appliziert, so wurde die Senkung immer kleiner, bis sie beim vierten oder fünften Mal ganz ausblieb. Es scheint sich somit auch an diese negative Wirkung des Dimethyl-β-T.s bei wiederholter Injektion eine Angewöh-

1) Dieses Archiv 1913, Bd. 73, S. 419.

nung einzustellen, wie wir dies in bezug auf die Blutdrucksteigerung bei den anderen Basen ebenfalls beobachtet hatten.

b) ac-Tetrahydro-β-Naphtyltrimethylammoniumchlorid



Eine weitere Steigerung der Alkylierung war nur möglich durch Überführung des β-T.s in eine quaternäre Base, das Tetrahydro-β-Naphtyltrimethylammoniumhydroxyd, das wir in Form des Chlorides zur Untersuchung brachten. Das quaternäre Jodid ist bereits von R. Willstätter und V. L. King[1]) hergestellt worden. Wir folgten den exakten Angaben dieser Forscher und stellten uns aus dem quaternären Jodid durch Behandlung mit frisch gefälltem Silberchlorid das entsprechende, in der Überschrift genannte Chlorid her.

Bei der Prüfung am Kaninchen zeigte die Substanz große Giftigkeit. Tiere von 2500 g Gewicht ertrugen bei sehr langsamer, intravenöser Injektion nur 15 mg der Substanz; wurde rasch eingespritzt, so trat schon innerhalb 1 Minute Atmungsstillstand, ein Streckkrampf und Exitus ein. Durch Sauerstoffeinblasung in die Trachea gelang es, ein Tier mit gänzlichem Atmungsstillstand, sehr langsamer Herzaktion und erloschenem Kornealreflex wieder völlig zu beleben. Bei 12 mg, welche Dosis ohne ernstere Störung ertragen wurde, verfolgten wir bei zwei Tieren das Verhalten der Körpertemperatur. Es ergab sich gar keine Änderung. Dagegen reichten diese Dosen schon hin, um die Pupillen etwas zu dilatieren, und zwar um etwa 2 mm im Durchmesser.

Wesentlich besser wurde das Präparat subkutan vertragen, wie die folgenden beiden Versuche zeigen:

Zeit	Kaninchen, 3000 g Gewicht		Kaninchen, 2600 g Gewicht	
	Temperatur in °	Pupille in mm	Temperatur in °	Pupille in mm
$9^h\ 00'$	39,1	9,5	38,7	8
$9^h\ 05'$	Injektion von 0,02 g des quaternären Chlorids.		Injektion von 0,03 g des quaternären Chlorids.	
$9^h\ 20'$	—	11	—	11
$9^h\ 35'$	39,1	11	38,7	12
$10^h\ 05'$	39,0	11	38,9	12
$10^h\ 35'$	38,9	11	39,1	11
$11^h\ 05'$	39,0	10	39,0	10

1) R. Willstätter und V. L. King, Berichte der Deutschen Chem. Ges. 1913, Bd. 46, S. 531.

Also Pupillenerweiterung ohne Temperaturerhöhung; bei beiden Tieren war im Gegensatz zum β-T., das Erregung verursacht, eher eine leichte Parese zu beobachten.

Mit Rücksicht auf den fünfwertigen Stickstoff wurde im Sinne der Kurarewirkung die Substanz an Fröschen geprüft. Auch hier ergab sich, daß die wirksame und die letale Dosis nahe beieinander liegen. Für einen Frosch von etwa 35—40 g Gewicht sind 6 mg subkutan letal. Dabei stellt sich innerhalb von 8—10 Minuten eine allgemeine Lähmung ein, die bis zum Exitus anhält. Wird die Kruralis des einen Beins unterbunden, so bleibt nach Injektion in den Bauchlymphsack dieses Bein faradisch länger erregbar, als das nicht unterbundene; die Lähmung ist also peripher bedingt. Bis 1,5 mg ist die Wirkung nur angedeutet und flüchtig, bei 3 mg ist die Lähmung allgemein und dauert etwa 16 Stunden, worauf sich der Frosch wieder ganz erholt. Bei allen wirksamen Dosen tritt auch Pupillenerweiterung auf.

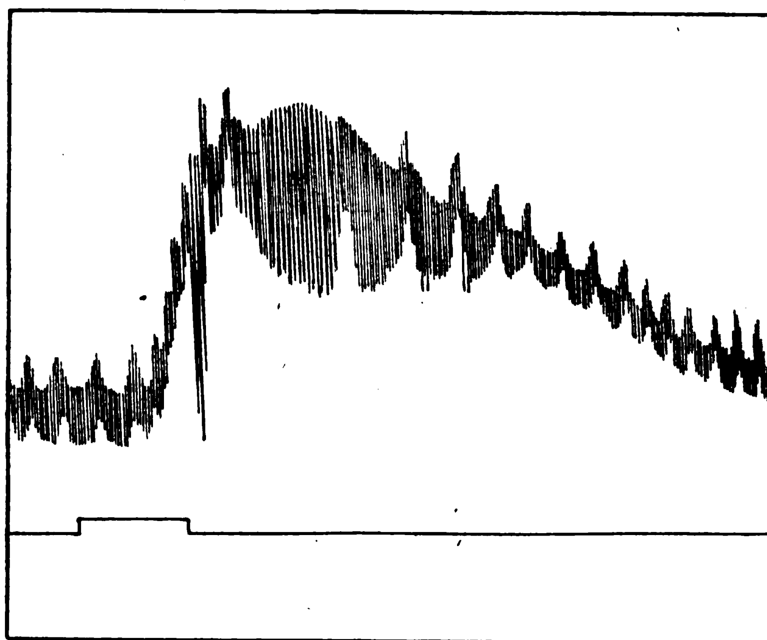
Das Verhalten des Blutdrucks war nicht im voraus zu bestimmen. Mit Rücksicht auf die beobachtete Pupillenerweiterung war eine Steigerung zu erwarten, dagegen ließ die kurareartige Wirkung eher an eine indifferente oder depressorische Beeinflussung denken.

Hund, 7000 g Gewicht, Veronalnarkose

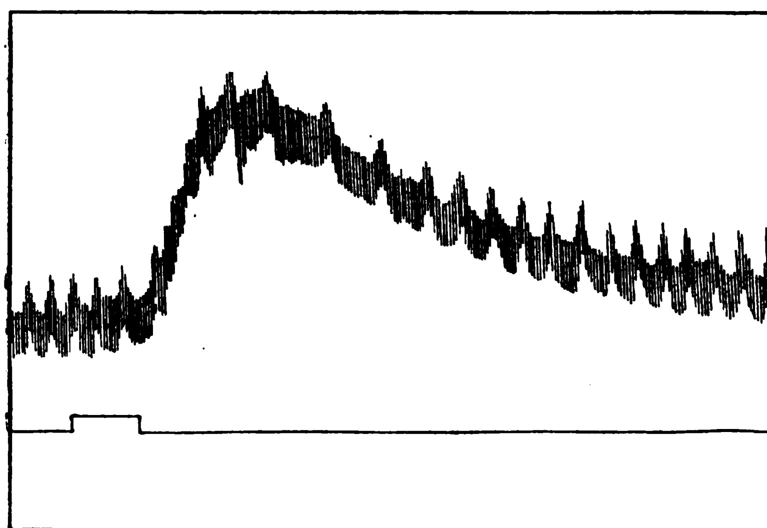
Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
4^h 00′	—	135	—
4^h 02′	15 mg quaternäres Chlorid	—	Vorübergehender Atmungsstillstand, dann leichte Atmungserregung.
4^h 03′	—	**205**	—
4^h 10′	—	125	—
4^h 12′	15 mg quaternäres Chlorid	—	Wie oben.
4^h 13′	—	185	—
4^h 20′	—	120	—
4^h 25′	10 mg β-T.-Chlorhydrat	—	Starke Erregung der Atmung.
4^h 26′	—	**150**	—
4^h 32′	—	125	—
4^h 33′	15 mg quaternäres Chlorid	—	—
4^h 34′	—	**180**	—

Es ergibt sich also die interessante Erscheinung, daß die quaternäre Base auch starke Blutdrucksteigerung hervorruft, die mehrmals hintereinander, im Gegensatz zum β-T., hervorgerufen werden kann und auch noch nach vorausgegangener β-T.-Injektion sich einstellt.

Mit Rücksicht auf diese, für eine quaternäre Base auffallende Wirkung geben wir die betreffenden Kurven wieder, während sonst von solchen Reproduktionen abgesehen wurde.



Kurve 1.

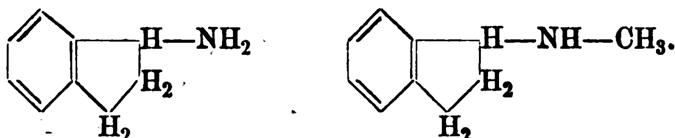


Kurve 2.

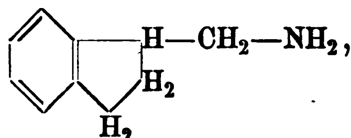
Da eine Abspaltung der Methylgruppen in dieser kurzen Zeit ausgeschlossen ist, so ergibt sich, daß die Umwandlung des dreiwertigen Stickstoffs in fünfwertigen die pressorische Grundwirkung

und die Pupillenerweiterung nicht verändert, dagegen die Temperaturwirkung unterdrückt und eine kurareartige Wirkung auf die motorischen Endigungen ausübt.

c) α-Hydrindamin und Monomethyl-α-Hydrindamin

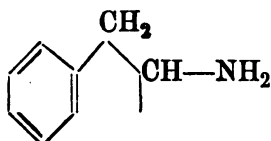


Das zu diesen Versuchen erforderliche Hydrindamin stellten wir uns aus Zimtsäurechlorid über das α-Hydrindon dar[1]) und führten die Methylgruppe mit Hilfe von Dimethylsulfat ein. Isomer mit dem Monomethylhydrindamin ist das von J. v. Braun dargestellte und von C. Bry[2]) pharmakologisch geprüfte Aminomethylhydrinden:

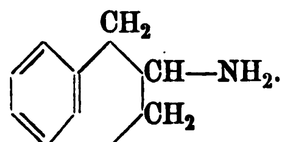


das neben Senkung des Blutdrucks (trotz schwacher Gefäßkonstriktion) starke Mydriasis hervorruft.

Nach den Untersuchungen von Bamberger und Filehne[3]) ist die Wirkung bei den Tetrahydronaphtylaminen an die Atomgruppierung



gebunden und O. Aschan[4]) formuliert noch strenger, wenn er sagt, daß die Trägerin der physiologischen Wirkung die beiderseits mit zwei völlig hydrierten Kohlenstoffatomen verbundene Gruppe >CH—NH2 sei:



1) F. Stanley Kipping, Journ. chemical society London 1894, Bd. 65, S. 480, — S. a. Koenig, Annalen der Chemie 1893, Bd. 275, S. 341.

2) G. Bry, Inaug.-Diss., Breslau 1914.

3) Bamberger und Filehne, Berichte d. Deutschen Chem. Ges. 1889, Bd. 22, S. 777.

4) O. Aschan, Chemie der alizyklischen Verbindungen 1905, S. 65.

Beide Formelbilder passen sehr gut auf das β-T., die einzige wirksame Substanz der vier tetrahydrierten Naphtylamine und seine Derivate, während das α-Hydrinden diesen Anforderungen nicht entspricht, da seine wirksame Gruppe $>CH—NH_2$ einerseits mit dem aromatischen Benzolkern, andererseits nur einmal mit einem völlig hydrierten Kohlenstoffatom verbunden ist.

Beim Frosch verhalten sich unsere beiden Präparate ganz ähnlich wie das β-T., die einzelnen Symptome treten nur in etwas längeren Zeitabschnitten auf. Wir injizierten auch hier 2,5 %ige Lösungen in die beiden Oberschenkel-Lymphsäcke.

Zeit	Frosch 116
9^h 19′	0,025 g α-Hydrindaminchlorhydrat.
9^h 21′	Beginnende Lähmung.
9^h 25′	Noch nicht völlig gelähmt.
9^h 26′	Beginnende Mydriasis.
9^h 27′	Dreht sich noch um; Atmung gut.
9^h 29′	Völlig gelähmt; schwache lokale Reizwirkung.
9^h 37′	Mydriasis; Atmung intermittierend.
9^h 43′	Maximale Mydriasis; Atmung = 0; Herztätigkeit sehr schlecht.

Zeit	Frosch 121
9^h 33′	0,025 g Monomethyl-α-Hydrindaminchlorhydrat.
9^h 35′	Lähmung. Hintere Extremitäten unempfindlich.
9^h 36′	Dreht sich nicht mehr um.
9^h 40′	Atmung intermittierend.
9^h 43′	Pupille erweitert.
9^h 48′	Atmung sehr schlecht; starke Mydriasis.
9^h 52′	Atmung fast 0; schwache, lokale Reizwirkung.
9^h 55′	Herz schlägt sehr langsam.
10^h 10′	Atmung = 0; starke Mydriasis; Herztätigkeit sehr schlecht.

Nach dem Ausfall der Froschversuche könnte man also verleitet werden, die von Bamberger und Filehne vertretene Anschauung revidieren zu wollen. Beim Warmblüter zeigte sich aber sehr bald, daß die Hydrindamine in ihrer Wirksamkeit nicht entfernt an die β-T.-Körper heranreichen: Außer einer kleinen und nicht regelmäßig auftretenden Mydriasis blieben die beim Kaninchen gewöhnlich eintretenden Symptome fast völlig aus und vor allem die Temperatur zeigte sogar eher fallende Tendenz. Diese letztere Wirkung trat

sogar noch stärker hervor bei dem einfach methylierten Derivat des α-Hydrindamins im Gegensatz zum Monomethyl-β-T.

Kaninchen von 2450 g Gewicht, ♀

Zeit	Temperatur in °	Pupille in mm	Atmung
9h 10′	39,1	7,5	104
9h 15′	0,1 g α-Hydrindaminchlorhydrat subkutan.		
9h 30′	39,0	10,0	104
	Etwas erregt.		
9h 45′	39,0	10,0	134
	Schwache Krämpfe.		
10h 00′	38,9	10,5	148
10h 20′	38,8	10,5	120
10h 40′	38,9	9,5	120

Kaninchen von 2250 g Gewicht, ♂

Zeit	Temperatur in °	Pupille in mm
8h 30′	38,8	7,5
8h 37′	0,1 g Monomethyl-α-Hydrindamin-chlorhydrat subkutan.	
8h 50′	38,3	8,5
9h 00′	38,3	10,0
9h 15′	38,3	8,5
9h 45′	38,1	8
10h 00′	38,0	8
11h 30′	38,5	7

Im Blutdruckversuch am Hund zeigten beide Präparate schwach steigernde Wirkung, wenn sie primär zur Anwendung kamen. Wurde dagegen Monomethyl-α-Hydrindamin nach Hydrindamin eingespritzt, so entstand Senkung, eine Erscheinung, die wir schon beim β-T. und seinen Abkömmlingen in ausgeprägtem Maße konstatiert hatten. In bezug auf diese immunisierenden Wirkungen besteht also ein Parallelismus der Erscheinungen. Wurde dagegen nach den Hydrindaminen noch β-T. oder eines seiner Derivate eingespritzt, so trat stets wieder Steigerung des Blutdrucks auf.

Hund 3, 4300 g Gewicht, ♂, Chloralhydrat-Äthernarkose

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
9h 10′	—	135	—
9h 12′	5 mg α-Hydrindaminchlorhydrat	135	—
9h 12′ 30″	—	**150**	—

Hund 3, 4300 g Gewicht, ♂, Chloralhydrat-Äthernarkose

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
9h 17′	5 mg α-Hydrindaminchlorhydrat	150	—
9h 17′ 30″	—	**165**	Atmung größer.
9h 29′	—	170	—
9h 30′	5 mg α-Hydrindaminchlorhydrat	165	Ohne Einfluß.
9h 36′	5 mg Monomethylhydrindamin-chlorhydrat	165	—
9h 36′ 30″	—	**140**	Atmung groß.
9h 40′	—	165	Atmung sehr groß.
9h 52′	5 mg Monomethylhydrindamin-chlorhydrat	175	—
9h 52′ 30″	—	150	Atmung wird größer.
10h 08′	5 mg Monomethyl-β-T.-Chlor-hydrat	170	—
10h 09′	—	**220**	Starke Erregung.
10h 14′	—	230	—
10h 31′	5 mg Monomethyl-β-T.-Chlor-hydrat	180	—
10h 31′ 30″	—	**155**	—
10h 34′	—	180	—

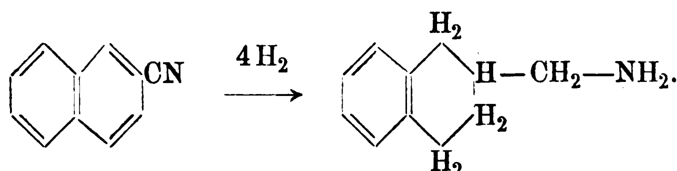
Hund 4, 13100 g Gewicht, ♀, Chloralhydrat-Äthernarkose

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
4h 35′	—	180	—
4h 36′	5 mg Monomethylhydrindamin-chlorhydrat	180	—
4h 36′ 30″	—	**195**	—
4h 43′	5 mg Monomethylhydrindamin-chlorhydrat	180	—
4h 43′ 30″	—	**185**	—
4h 48′	5 mg Monomethylhydrindamin-chlorhydrat	160	—
4h 48′ 30″	—	155	—
4h 49′	—	175	—
4h 59′	5 mg Monomethyl-β-T.-Chlor-hydrat	200	—
5h 00′	—	**330**	Ungeheure Erregung.

usw.

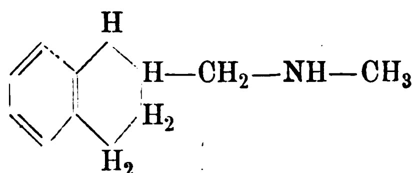
d) ac-Tetrahydro-β-Naphtobenzylamin und Derivate.

Die Darstellung dieser Base erfolgte nach der Bambergerschen Vorschrift (a. a. O.) durch Reduktion von β-Naphtonitril mit Natrium und Alkohol.



Wir reinigten sie durch Destillation im Vakuum und beobachteten dabei die Siedepunkte 149,0—150,0° (korrigiert) unter 18 mm Hg-Druck und 136,0—137,0° (korrigiert) unter 10 mm Hg-Druck.

e) **Das N-Monomethyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtobenzylamin**



erhielten wir bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf die Base in Äther- oder Holzgeistlösung. 4,0 g ac-Tetrahydro-β-Naphtobenzylamin wurden in der zwanzigfachen Menge absolutem Äther gelöst und 1,57 g Dimethylsulfat (ein halbes Mol) zugesetzt. Die Lösung trübte sich fast momentan und schied allmählich schöne Krystalle von methylschwefelsaurem Tetrahydronaphtobenzylamin ab. Sie wurde über Nacht stehen gelassen, die ätherische Lösung durch Filtration von den ausgeschiedenen Krystallen (aus denen die Ausgangsbase wieder zurückgewonnen werden kann) abgetrennt und durch vorsichtiges Eindampfen vom Äther befreit. Das Monomethylderivat hinterblieb als schwach gelblich gefärbtes Öl, das durch einmalige Destillation im Vakuum rein erhalten wurde. Es zeigte einen etwas tieferen Siedepunkt als die Ausgangsbase, nämlich 139,0—139,6° (korrigiert) unter 17 mm Hg-Druck. Die Reinausbeute an destilliertem Monomethylderivat betrug 1,98 g oder 91% der Theorie.

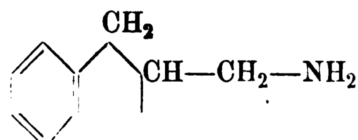
Für die pharmakologischen Untersuchungen wurden die Chlorhydrate in wässeriger Lösung angewendet. Das Chlorhydrat des Monomethyl-Tetrahydronaphtobenzylamins schmolz nicht sehr scharf gegen 140° unter Zersetzung. Es krystallisierte in sehr kleinen, strahlenförmig gruppierten Nädelchen und war in Wasser sehr leicht, in Alkohol leicht löslich.

0,1896 g Substanz gaben 0,1294 g AgCl.

$C_{12}H_{17}N \cdot HCl$. Gefunden Cl (16,76) + 0,12%.

Das N-Azetylderivat stand uns für unsere Versuche, dank der Liebenswürdigkeit Herrn Prof. Bambergers, in ausreichender Menge zur Verfügung.

Die Konstitution dieser Verbindnngen weicht von der des β-T.s insofern ab, als die Aminogruppe um ein Kohlenstoffatom weiter vom aromatischen Kern entfernt ist; sie entspricht derjenigen eines Phenylpropylamins



und es war demnach zu erwarten, daß die Wirkung dieser Körper qualitativ der β-T.-Wirkung entspreche, daß sich aber jedenfalls quantitative Unterschiede geltend machen würden. Beim Frosch war die starke Beeinflussung der Herztätigkeit auffallend und nicht minder die unentschiedene Pupillenwirkung, die sich in schwacher Erweiterung geltend machte, oft aber gar nicht eintrat. Das Monomethylderivat zeigte dieselben Symptome, aber in ziemlich abgeschwächtem Maße.

Zeit	Frosch 103
$3^h\ 47'$	0,025 g Tetrahydronaphtobenzylamin-Chlorhydrat.
$3^h\ 48'$	Gelähmt.
$3^h\ 50'$	Atmung wird schwach.
$3^h\ 52'$	Atmung intermittierend.
$3^h\ 54'$	Lokale Reizwirkung, Schwellung und Rötung.
$4^h\ 00'$	Keine Pupillenerweiterung, Atmung = 0.
$4^h\ 08'$	Herzstillstand.

Zeit	Frosch 104
$4^h\ 16'$	0,025 g N-Monomethylderivat.
$4^h\ 18'$	Gelähmt.
$4^h\ 19'$	Reagiert nicht mehr auf Kneifen.
$4^h\ 21'$	Atmung intermittierend.
$4^h\ 30'$	Keine Pupillen- und Reizwirkung.
$4^h\ 31'$	Herz schlägt ziemlich gut.
$4^h\ 41'$	Herz schlägt schlecht, sehr schwache Atmung.
$4^h\ 47'$	Schwache Mydriases.

Die in Wasser sehr schwer lösliche Azetylverbindung wurde in einem Gemisch von 2 Teilen Alkohol, 3 Teilen Glyzerin und 5 Teilen

Wasser zur Injektion gebracht. Sie zeigte neben starker Herzwirkung ein merkwürdig unentschiedenes Verhalten der Pupille gegenüber, die das eine Mal schwach verengt, das andere Mal schwach erweitert wurde. Es hängt dies offenbar damit zusammen, daß eben schon die Ausgangsbase beim Frosch unentschieden auf die Pupille wirkt, und da die Azetylgruppe wahrscheinlich, wenn überhaupt, nur unvollkommen abgespalten wird, so ergibt sich keine so typische Umkehrung der Wirkung wie beim Azetyl-β-T.

Beim Kaninchen kommt die miotische Wirkung des Azetyltetrahydronaphtobenzylamins merkwürdigerweise viel einheitlicher zum Vorschein, dafür fehlen diesem Präparat die ausgeprägt temperatursenkenden Eigenschaften des Azetyl-β-T.s, woraus sich ergibt, daß auch beim Warmblüter eine Verseifung nicht eintritt. Auch das Tetrahydronaphtobenzylamin selbst und sein Monomethylderivat zeigen keine ausgesprochene Fieberwirkung, es tritt oft sogar Temperaturabfall auf, während die Pupille deutlich erweitert wird. Die folgenden Versuchsprotokolle geben näheren Aufschluß über das Gesagte. Wir spritzten die Chlorhydrate in wässeriger Lösung, das Azetylderivat in einer Lösung von 2 Teilen Alkohol, 2 Teilen Glyzerin und 5 Teilen Wasser unter die Haut ein.

Zeit	Kaninchen von 1500 g Gewicht, ♀		Kaninchen von 1500 g Gewicht, ♂		Kaninchen von 2340 g Gewicht, ♂	
	Temperatur in °	Pupille in mm	Temperatur in °	Pupille in mm	Temperatur in °	Pupille in mm
9h 00′	38,6	7,5	39,0	8	39,3	9
9h 07′	0,1 g Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat.		0,1 g N-Monomethylderivat.		0,12 g N-Azetylderivat.	
9h 16′	—	9,5	—	9,5	—	—
9h 20′	39,1	9,5	38,6	9,5	38,8	6,5
9h 44′	39,3	9	38,6	10	—	—
9h 59′	39,1	8,5	39,0	10,5	38,6	7,5
10h 35′	39,4	8,5	39,0	10,5	38,9	8
11h 05′	39,4	8,5	38,9	9,5	38,9	8
11h 40′	39,6	8	39,3	9	38,9	8
	Keine sonstigen Symptome. Sehr gute Erholung.		Keine sonstigen Symptome. Sehr gute Erholung.		Keine sonstigen Symptome. Sehr gute Erholung.	

Die Wirkung dieser Substanzen auf den Blutdruck haben wir, wie gewöhnlich, beim Hund untersucht. Das Tetrahydronaphtoben-

zylamin zeigte die erwartete Steigerung des Druckes, die allerdings lange nicht an die Intensität der β-T.-Wirkung heranreichte. Das Verhalten des Blutdrucks dieser Substanz gegenüber war aber in einer anderen Beziehung überraschend. Bei unseren früheren Untersuchungen hatten wir die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß nach einmaliger Injektion jede der β-T.-Basen sowohl gegen sich selbst, wie auch gegen die homologen, um eine Methylgruppe reicheren Basen (Monomethyl-, Monoäthyl-β-T.) eine weitgehende Immunität setzte, so daß bei einer weiteren Injektion entweder gar keine Reaktion, oder sogar Drucksenkung eintrat. Wir erwarteten auch hier ähnliche Verhältnisse anzutreffen, wobei wir allerdings von vornherein annahmen, daß das Naphtobenzylamin wohl die wirkungsschwächste dieser Substanzen sei und höchstens sich selbst gegenüber Wirkungslosigkeit bewirke.

Dies trat nun nur zum Teil ein. Nach vorausgegangener Injektion von β-T. oder Monomethyl-β-T. war das Tetrahydronaphtobenzylamin wirkungslos, während die β-T.-Basen, nach dieser Substanz eingespritzt, stets noch ihre gewohnte, kräftige Wirksamkeit zeigten. Dagegen spritzten wir das Tetrahydronaphtobenzylamin 2, 3, 4, 5, ja 8 und noch mehr Male hintereinander ein, ohne eine andere Abschwächung der Wirkung eintreten zu sehen, als sie durch die Ermüdung der Kreislauforgane naturgemäß von selbst eingetreten wäre.

Hund 5, 8000 g Gewicht, ♂, Äthernarkose

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg
5^h 23′	—	135
5^h 24′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**225**
5^h 32′	—	165
5^h 45′	—	150
5^h 46′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**190**
5^h 56′	—	150
5^h 57′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**180**
6^h 03′	—	150
6^h 04′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**175**
6^h 12′	—	150
6^h 13′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**175**
6^h 20′	—	150
6^h 21′	5 mg Monomethyl-β-T.-Chlorhydrat	**230**
6^h 32′	—	180
6^h 51′	—	160
6^h 52′	5 mg Monomethyl-β-T.-Chlorhydrat	**140**

Hund 6, 12 500 g Gewicht, ♂, Paraldehyd-Äthernarkose

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg
3h 51′	—	140
3h 52′	2,5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**170**
3h 57′	—	150
3h 58′	2,5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**170**
4h 07′	—	140
4h 08′	2,5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**160**
4h 14′	—	140
4h 15′	2,5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**155**
4h 22′	—	140
4h 23′	2,5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**150**
4h 29′	—	150
4h 30′	2,5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**160**
4h 46′	—	145
4h 47′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	**160**
4h 55′	—	145
4h 56′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat usw.	160
5h 57′	—	135
5h 58′	40 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	120
5h 59′	—	**170**

Im ganzen hatte dieser Hund 0,15 g der Substanz bekommen und reagierte auf β-T.-Injektionen noch mit kräftigem und langandauerndem Druckanstieg.

Das Monomethyl-Tetrahydronaphtobenzylamin zeigte eine viel weniger ausgesprochene Wirksamkeit. Meist trat die Steigerung des Blutdrucks, wenn sie überhaupt zustande kam, erst nach vorübergehender Senkung ein.

Hund 7, 8000 g Gewicht, ♀, Chloral-Äthernarkose

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck in mm Hg
9h 00′	—	130
9h 01′	5 mg Monomethylderivat	110
9h 02′	—	**150**
9h 03′	—	130
9h 04′	5 mg Monomethylderivat	110
9h 05′	—	**145**
9h 15′	—	140
9h 16′	5 mg Monomethylderivat	120
9h 17′	—	**150**
9h 26′	5 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	150
9h 27′	—	**175**
9h 34′	25 mg Tetrahydronaphtobenzylaminchlorhydrat	130
9h 35′	—	**185**

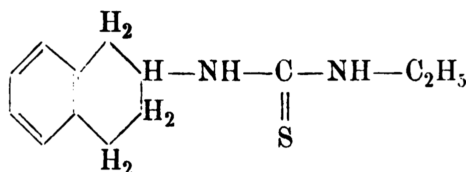
Das Azetyl-Tetrahydronaphtobenzylamin erzeugte beim Hunde die erwartete Blutdrucksdepression.

Zusammenfassend kann hier bemerkt werden, daß das ac-Tetrahydro-β-Naphtobenzylamin und seine Abkömmlinge um ein Vielfaches weniger giftig wirken als das β-T.

II. Acylderivate.

Im Prinzip besitzen alle diese Körper, bei denen ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch irgendeinen Acylrest ersetzt ist, die gleichen physiologischen Eigenschaften wie das in der ersten Mitteilung beschriebene Azetyl-β-T. Ihre Wirkung wird aber, wie dies auch im folgenden wieder zutage tritt, häufig durch die außerordentliche Schwerlöslichkeit und die dadurch bedingte herabgesetzte Resorbierbarkeit verwischt oder sogar aufgehoben. Wir suchten daher neben den z. T. schon bekannten und im folgenden auch in ihrer Wirkung beschriebenen Phenyl- und Naphtyl-Harnstoffderivaten auch Substanzen herzustellen, die sich durch relativ große Wasserlöslichkeit auszeichneten. Im

a) ac-Tetrahydro-β-Naphtyl-Äthyl-Thioharnstoff[1])



lernten wir nun einen Körper kennen, der infolge seiner relativ leichten Löslichkeit in Wasser auch ein viel reineres Wirkungsbild hervorbrachte als seine Homologen.

Wir spritzten das Präparat, gelöst in einer Mischung von 2 Teilen Alkohol, 1,5 Teilen Glyzerin und 1,5 Teilen Wasser, zwei Fröschen in die Beinlymphsäcke ein, nachdem wir uns überzeugt hatten, daß das Lösungsmittel außer einer rasch vorübergehenden Lähmung keine weiteren Symptome verursachte.

Zeit	Frosch 71	Frosch 72
10^h 05′	0,015 g β-T.-Äthylthioharnstoff.	0,015 g β-T.-Äthylthioharnstoff.
10^h 07′	Beginnende Lähmung.	Beginnende Lähmung.
10^h 08′	Atmung wird schlecht.	Atmung wird schlecht.
10^h 09′	Atmung intermittierend.	Atmung intermittierend.
10^h 13′	Völlig gelähmt, Atmung sehr schlecht, deutliche Miosis.	Völlig gelähmt, Atmung sehr schlecht, deutliche Miosis.
10^h 15′	Leichte lokale Reizwirkung.	Leichte lokale Reizwirkung.
10^h 24′	Herz schlägt sehr schlecht.	Herz schlägt sehr schlecht.

1) E. Waser, a. a. O., S. 1203.

Beim Kaninchen gaben wir das Präparat subkutan im gleichen Vehikel gelöst.

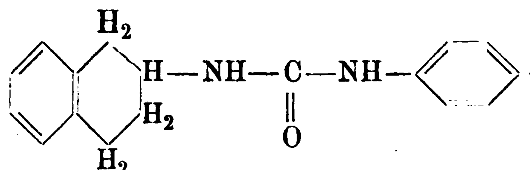
Kaninchen, 2300 g Gewicht, ♂		
Zeit	Temperatur in °	Pupille in mm
4h 00′	39,7	8,5
4h 15′	0,1 g β-T.-Äthylthioharnstoff subkutan.	
4h 37′	39,6	8
4h 52′	39,2	8
5h 15′	39,2	8
5h 30′	39,3	8,5
5h 45′	39,5	8,5
6h 45′	39,4	8,5

Gute Erholung.

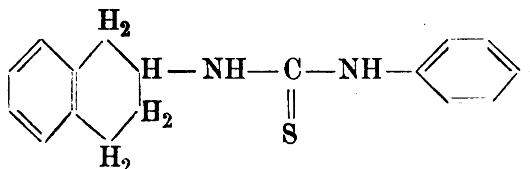
Zur Kontrolle wurde am nächsten Tage das leere Lösungsmittel eingespritzt: es zeigte gar keine Einwirkung.

Beim Hund wurde eine intravenöse Injektion vorgenommen, die eine wellenförmige Beeinflussung der Blutdruckskurve ergab.

b) **ac-Tetrahydro-β-Naphtyl-Phenyl-Harnstoff**



c) **ac-Tetrahydro-β-Naphtyl-Phenyl-Thioharnstoff**

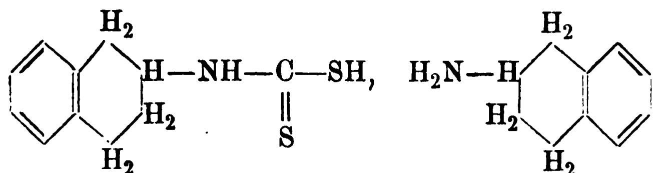


Wegen ihrer Schwerlöslichkeit zeigen die beiden Substanzen beim Frosch außer einer schwachen Lähmung gar keine Wirkung. Beim Kaninchen wurden sie deswegen nicht geprüft, da die Resorption bei subkutaner Injektion jedenfalls kaum größer ist als bei der Injektion in die Lymphsäcke des Frosches.

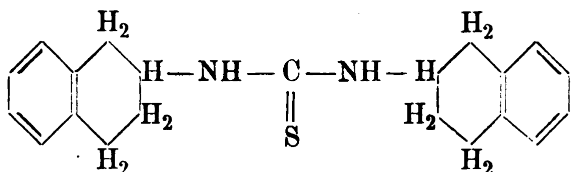
Beim Hund wurden beide Präparate intravenös eingespritzt, wir erhielten jedesmal eine rasch vorübergehende Senkung des Blutdrucks.

Hund 8, 8950 g Gewicht, ♂, Paraldehyd-Äthernarkose		
Zeit	Injektion	Blutdruck in mm Hg
3^h 46′	—	155
3^h 47′	5 mg β-T.-Phenylharnstoff	**135**
4^h 04′	—	150
4^h 05′	5 mg β-T.-Phenylthioharnstoff	**124**
4^h 07′	—	150

d) ac-Tetrahydro-β-Naphtyl-sulfokarbaminsaures ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin



e) Di-Tetrahydro-β-Naphtylthioharnstoff



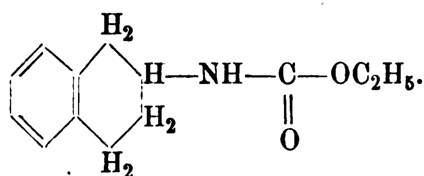
Beide Verbindungen sind nur äußerst schwer in wässerig-alkoholische Lösung zu bringen. Sie sind demgemäß auch so schwer resorbierbar, daß wir sie nur beim Blutdruckversuch anwandten, da die Wirkungsmöglichkeit bei intravenöser Applikation die größte ist.

Hund 9, 19 700 g Gewicht, ♂, Paraldehyd-Äthernarkose		
Zeit	Injektionen	Blutdruck in mm Hg
10^h 28′	—	130
10^h 29′	5 mg sulfokarbaminsaures Derivat, lang andauernde Wirkung	**190**
10^h 59′	—	120
11^h 00′	5 mg β-T.-Naphtylthioharnstoff	155
11^h 01′	—	**110**

Hund 10, 15 500 g Gewicht, ♀, Paraldehyd-Äthernarkose		
Zeit	Injektionen	Blutdruck in mm Hg
2^h 47′	—	135
2^h 48′	5 mg β-T.-Naphtylthioharnstoff	**100**
2^h 55′	—	135
3^h 01′	—	135
3^h 02′	5 mg sulfokarbaminsaures Derivat	**180**
3^h 20′	—	150
3^h 35′	—	135

Der Di-Tetrahydronaphtylthioharnstoff zeigt die erwartete Blutdrucksenkung, das eine Mal sehr deutlich, das andere Mal nach vorausgegangener schwacher Steigerung. Anders verhält sich das Sulfokarbaminsäurederivat (Additionsprodukt von Schwefelkohlenstoff und β-T.). Es wird sofort gespalten, und das freiwerdende β-T. ruft die im ersten Moment merkwürdig anmutende, intensive Blutdrucksteigerung hervor.

f) N-(ac-Tetrahydro-β-Naphtyl-)Karbamidsäureäthylester [1])



Diese urethanartige Verbindung zeichnet sich den Harnstoffderivaten gegenüber durch noch etwas bessere Löslichkeit aus. Sie bewirkt, fast genau wie das früher beschriebene Azetyl-β-T., beim Frosch Lähmung, Verschlechterung von Atmung und Herztätigkeit und Miosis, beim Kaninchen Temperaturabfall und beim Hund Blutdrucksenkung, so daß wir auf die Wiedergabe der Protokolle verzichten können.

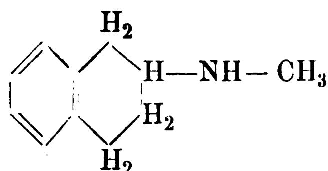
III. Schlußfolgerungen.

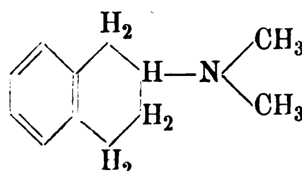
Die im vorstehenden mitgeteilten Versuche wollen wir noch kurz im Zusammenhang betrachten, um aus deren Ergebnissen womöglich bestimmte Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung erschließen zu können.

In unserer früheren Mitteilung hatten wir gezeigt, daß die Einführung eines Methylrestes in die Aminogruppe des β-T.s die Wir-

1) E. Waser, a. a. O., S. 1202.

kung sowohl auf Blutdruck als auch auf Temperatursteigerung heftiger, aber kürzerdauernd macht. Die Substitution auch des zweiten Wasserstoffatoms der Aminogruppe durch einen Methylrest hat nun merkwürdigerweise diese Grundwirkungen des β-T.s zum Teil aufgehoben. Es ergibt sich somit folgende Gegenüberstellung:





Monomethyl-Derivat	Dimethyl-Derivat
Stark giftig	Wenig giftig
Blutdrucksteigerung	Blutdrucksenkung
Fiebererzeugung	Temperatur unbeeinflußt
Pupillenerweiterung	Pupillenerweiterung

Wir hatten bestimmt erwartet, daß die Pupillenerweiterung und Blutdrucksteigerung als sympathikogen stets zusammengehören, vielleicht auch die Fiebererzeugung. Der Eintritt der zweiten Methylgruppe bringt in diese Harmonie eine Störung, die aber nicht zu einer Umkehr auf der ganzen Linie führt, wie bei Eintritt einer Azetylgruppe.

Aber auch sonst zeigen sich in dieser Trias der Wirkungen Dissoziationen je nach den Änderungen in der Konstitution. Wird der dreiwertige Stickstoff des β-T.s in den fünfwertigen des zugehörigen Trimethylammoniumchlorids umgewandelt, so zeigt sich eine kurareartige Wirkung. Daneben bleiben bestehen die Blutdrucksteigerung und die Pupillenerweiterung, während die Temperatur nicht erhöht wird. Es steht somit diese Substanz merkwürdigerweise zwischen dem Mono- und Di-Methyl-β-T., wobei noch besonders hervorzuheben ist, daß die Blutdrucksteigerung beliebig oft wiederholt werden kann, wie bei dem ac-Tetrahydro-Naphtobenzylamin.

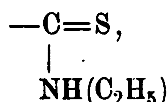
Am häufigsten bleiben von den drei fördernden Grundwirkungen des β-T.s: Pupillenerweiterung, Blutdrucksteigerung und Fieber, erhalten die beiden ersten, während die Fiebererzeugung am ehesten verloren geht, sie wird offenbar von anderen Bedingungen beherrscht[1]).

1) Vgl. hierzu die ähnlich unharmonischen Beziehungen zwischen Blutdruck- und Temperaturerhöhung bei einigen proteinogenen Aminen, wie sie kürzlich von Cloetta und Wünsche (Dieses Archiv) festgestellt wurden.

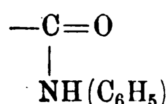
Um festzustellen, ob die Umkehrung der gesamten Wirkung, welche die Einführung des Azetylrestes bedingt, eine spezifische Funktion von Säureresten sei, haben wir noch andere Substitutionen vorgenommen. Der Ersatz des einen Wasserstoffatoms der Aminogruppe im β-T. durch die Urethangruppe



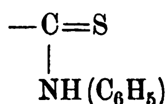
durch die Äthylthioharnstoffgruppe



sowie die Substitution durch den Phenylharnstoff-

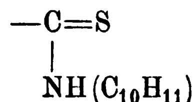


oder den Phenylthioharnstoffrest



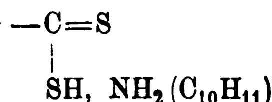
hatte im Prinzip die gleiche Änderung in der Wirkung zur Folge. Es fehlte die Pupillenerweiterung, das Fieber, die Blutdrucksteigerung und die zentrale Erregung. Wir haben also hier wieder eine einheitliche Beeinflussung sämtlicher fördernder Funktionen des β-T.s in negativem Sinne, gerade wie beim Azetylderivat.

Es scheint somit diese charakteristische Umkehrung der Wirkungen des β-T.s von dem Eintritt eines **Acylrestes** im allgemeinen abzuhängen. Der Eintritt eines zweiten Acylrestes würde, falls er sich technisch ermöglichen ließe, an diesen Wirkungen prinzipiell nichts ändern, im Gegensatz zum Verhalten beim Eintritt einer zweiten Methylgruppe. Diese Umkehrwirkungen bleiben auch dann erhalten, wenn in dem Äthylthioharnstoffderivat der Äthylrest durch β-T. selber ersetzt wird,



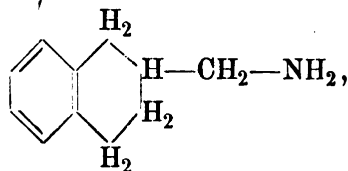
weil offenbar dieses zweite Molekül β-T. nicht in Freiheit gesetzt werden kann und somit einfach der Charakter der Acylsubstitution verbleibt. Anders wird die Sache, wenn dieser zweite Rest abge-

spalten werden kann, wie z. B. in dem Fall, wo die Gruppierung β-T.-Schwefelkohlenstoff



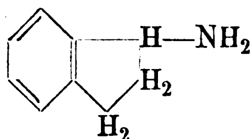
an Stelle des Amino-Wasserstoffatoms des β-T.s tritt. Hier zeigen sich einfach alle Grundwirkungen des in Freiheit gesetzten zweiten β-T.-Moleküls in normaler Weise.

Wird die Aminogruppe des β-T.s weiter vom aromatischen Kern abgerückt durch Zwischenschaltung einer Methylgruppe



so wird damit im Prinzip an der Wirkung des β-T.s nichts geändert, nur werden die Ausschläge überall geringer. Dagegen verliert die Substanz die Eigenschaft, nach einmaliger Injektion weitere Dosen unwirksam zu machen, wie dies beim β-T. so charakteristisch ist. Man kann daher mit wiederholten Injektionen von ac-Tetrahydro-β-Naphtobenzylamin stets die gleiche Blutdruckwirkung wieder erzielen. Substitution durch den Azetylrest hat auch hier Umkehr der Wirkung zur Folge.

Nicht mehr zur Gruppe des β-T.s gehört das α-Hydrindamin. Wir haben es noch untersucht, weil doch gewisse Beziehungen zu den Naphtylaminen bestehen. Pharmakologisch treten dieselben nur beim Frosch hervor, während beim Kaninchen die Temperatursteigerung fehlt und die Mydriasis unsicher ist. Die Blutdrucksteigerung beim Hund ist nur gering. Der Ersatz des Sechsringes durch den Fünfring, oder, was gleichbedeutend ist, die Näherlegung der Aminogruppe an den aromatischen Kern



hat also trotz der Hydrierung alle die für Warmblüter spezifischen Wirkungen der β-T.-Gruppierung bedeutend herabgesetzt. Die Einführung einer Methylgruppe ändert nichts an diesem Verhalten.

XV.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bern.

Über die Beteiligung der Schilddrüse an der Wärmeregulation.

Von

R. Isenschmid.

(Eingegangen am 18. II. 1923.)

In den letzten Jahren haben sich die Anzeichen dafür gehäuft, daß die Schilddrüse an der Regulation der Körperwärme nicht nur beteiligt ist, sondern daß sie darin eine besonders wichtige Rolle spielt.

Als erster hat sich Boldyreff (2) eingehender mit diesem Problem befaßt und gefunden, daß Hunde und Katzen, denen die Schilddrüse mitsamt den Epithelkörperchen fehlt, durch äußere Temperatureinflüsse (Erwärmung und Abkühlung der Luft, kalte und warme Bäder) sehr viel leichter aus ihrem Temperaturgleichgewicht zu bringen waren als normale. Auch die Überhitzung durch angestrengte Muskelarbeit gelang bei solchen Tieren viel leichter als bei unversehrten Katzen und Hunden. Es gelang, die operierten Tiere durch Abkühlung oder Überhitzung zu töten unter Einwirkungen, die bei normalen nur geringe Temperaturschwankungen hervorzubringen imstande waren. Dabei zeigten sich auch Symptome, die auf eine Störung der physikalischen Wärmeregulation hinwiesen: bei Überhitzungsversuchen blieb die Haut kühler als bei normalen Kontrolltieren, ihre Hautgefäße erweiterten sich nicht, wie das normalerweise zur Abwehr der Überwärmung geschieht. »Die vollkommene Thyreoidektomie führt die warmblütigen Tiere (Hunde und Katzen) auf den Grad der kaltblütigen.« Im gleichen Sinne sprechen auch weitere Beobachtungen anderer Autoren, die meist an anderen Tierarten, namentlich Kaninchen, angestellt worden sind. Da bei Nagetieren das eine Epithelkörperchen-Paar gewöhnlich nicht so eng mit der Schilddrüse verbunden ist wie bei Hunden und Katzen, ist die Schilddrüse bei ihnen leicht allein zu entfernen, so daß man nicht, wie bei älteren Versuchen an Karnivoren mit dem Ausfall auch der Epithelkörperchen zu rechnen hat. So entfernte z. B. Nyffenegger (18) bei Kaninchen die Schilddrüse und fand, daß danach die Wirkung des Wärmestiches geringer war als beim normalen Tier. Auch andere Arbeiten

aus dem Asherschen Institut, besonders diejenigen von Hauri (8) und Ruchti (23) deuten auf einen Zusammenhang der Schilddrüse mit der Wärmeregulation des Kaninchens hin, indem sie dartun, daß die Hitzepolypnoe bei diesem Tiere nach Entfernung der Schilddrüse beträchtlich weniger leicht auftritt als normal.

Neuerdings hat auch Schenk (24) beim gleichen Versuchstier Resultate erzielt, welche geeignet sind, die Mitwirkung der Schilddrüse bei der Regulation der Körperwärme als besonders bedeutend erscheinen zu lassen: Kaninchen ohne Schilddrüse wiesen nicht nur eine beträchtliche Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels auf, sondern bei längerem Hungern auch einen sehr niedrigen respiratorischen Quotienten, unter 0,5 (0,44 — 0,45).

Die Störung der Wärmeregulation ging besonders aus der Beobachtung an Kaninchen hervor, deren Körpertemperatur durch Wärmeentziehung, nämlich durch Befeuchtung mit Äther, stark herabgesetzt wurde. Die Herabsetzung gelang beim schilddrüsenlosen Tiere leichter und glich sich nach Aufhören der Wärmeentziehung langsamer wieder aus als bei normalen[1]). Dafür, daß der Gaswechsel während der Wiedererwärmung beim schilddrüsenlosen Tiere weniger gesteigert wäre als beim normalen, hat dagegen der Autor, trotz zahlreicher sonstiger von ihm ausgeführter Gaswechselbestimmungen, keinen direkten Beleg beigebracht. Daß die Schilddrüse ihre Tätigkeit bei der Wärmeregulation auf dem Blutwege ausübt, wurde von dem gleichen Forscher aus Versuchen mit Einspritzung von arteigenem Serum verschiedener Herkunft bei Kaninchen ohne Schilddrüse erschlossen. Der Gaswechsel solcher Tiere wurde gesteigert durch Injektion von Serum von Kaninchen mit intakter Schilddrüse, falls das spendende Tier vor der Blutentnahme niedrigen Temperaturen ausgesetzt worden war, seine Wärmeregulation also in lebhafte Tätigkeit versetzt, während die Stoffwechselsteigerung ausblieb, wenn das spendende Tier vor der Blutentnahme bei höherer Temperatur gehalten worden war, oder, wenn es zwar abgekühlt war, aber keine Schilddrüse mehr besaß.

Diese Resultate sprechen im gleichen Sinne wie die älteren von Mansfeld und von Pap (17), welche dartaten, daß der Zuckerverbrauch überlebender Kaninchenherzen verschieden groß ist, je nach der Herkunft des dem überlebenden Präparat zugesetzten Serums, je nachdem nämlich das Kaninchen, von dem das Serum stammte, eine Schilddrüse besaß oder nicht und je nach den Temperatureinflüssen, denen es vor der Entnahme unterworfen worden war (vgl. dazu auch 14).

Auch die schönen Versuche von L. Adler (1) sprechen für einen starken Einfluß der Schilddrüse auf die Wärmeregulation. Injektion von Schilddrüsenextrakten bei winterschlafenden Säugetieren rief rasche Erwärmung und Erwachen hervor, und die Schilddrüse der Winterschläfer selbst zeigte in ihrem histologischen Bilde während des Schlafes Zeichen eines Darniederliegens der Funktion, während eine Regeneration gegen das Frühjahr hin in Erscheinung trat.

Wenn diese Ergebnisse erwarten ließen, daß die Schilddrüse ein für die Wärmeregulation mehr oder weniger unentbehrliches Organ

1) Vgl. dazu auch Cori, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95.

ist, so steht dazu im Widerspruch vor allem die Tatsache, daß nach vielfacher Erfahrung kleine warmblütige Tiere ohne Schilddrüse auch im Winter und ohne besonderen Wärmeschutz lange Zeit bei wenig gestörtem Befinden leben können (7, 11, 12).

Auch einige neueste, bei verschiedenen Tierarten sehr genau ausgeführte Untersuchungen sprechen gegen die Unentbehrlichkeit der Schilddrüse für die Wärmeregulation:

So fand Hildebrandt (9) bei Ratten, daß die chemische Wärmeregulation, am Gaswechsel gemessen, nach Entfernung der Schilddrüse keineswegs beeinträchtigt war, obschon die absolute Größe des Gaswechsels durch den Mangel an Schilddrüse sich herabgesetzt fand. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen neuerdings auch Grafe und v. Redwitz (6), welche an Hunden gearbeitet haben. Der Gaswechsel bei wechselnder Außentemperatur zeigte bei schilddrüsenlosen Hunden genau die gleiche Veränderung wie bei erhaltener Schilddrüse. Auch stellte sich bei schilddrüsenlosen Tieren genau wie bei normalen auf eine Infektion (Bac. sui. pestifer) Steigerung der Körpertemperatur, des Gaswechsels und namentlich auch des Stickstoffumsatzes ein. (Vgl. dazu die im Gegensatz zu diesen Befunden stehenden Resultate von Mansfeld und Ernst 16.)

Den Ausgangspunkt für unsere eigenen Untersuchungen, die vor mehr als 3 Jahren begonnen wurden, bildeten ältere Feststellungen: Wir wußten durch die Untersuchungen von Freund und Strassmann (4), daß beim Kaninchen die Durchschneidung des Cervicalmarkes Nervenbahnen unterbricht, welche die chemische Wärmeregulation vermitteln, daß ferner diese Bahnen im Bereich der obersten Dorsalsegmente das Rückenmark verlassen und anscheinend durch das Ganglion stellatum nervi sympathici weiter verlaufen. Nun gehen aber die Nervenbahnen zu der Schilddrüse zum Teil ebenfalls diesen Weg. Es lag also nahe, das Darniederliegen der chemischen Wärmeregulation nach Durchschneiden des Halsmarkes und die enorme Lebhaftigkeit der regulatorischen Stoffwechselvorgänge nach einer Durchschneidung des Rückenmarkes einige Segmente tiefer auf die dazwischen austretenden Faserverbindungen zur Schilddrüse zu beziehen. Ist doch der mächtige Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel eine der ältesten und bestbegründeten Tatsachen der Lehre von der inneren Sekretion.

Wir haben dementsprechend den Einfluß des Schilddrüsenmangels auf die Wärmeregulation bei Tieren geprüft, bei welchen die nervöse Leitung durch Querläsion des Rückenmarkes im Bereich der oberen Dorsalsegmente unterbrochen war, und zwar bei Kaninchen. Zur Wahl dieses Tieres wurden wir dadurch veranlaßt, daß die meisten der oben angeführten Versuche, welche die Wichtigkeit der Schilddrüse für die Regulation der Körperwärme darzutun scheinen, bei

dieser Tierart gemacht worden sind. Es lassen sich gegen die Wahl des Kaninchens Bedenken erheben. Vor allem, daß das Tier verhältnismäßig häufig Nebenschilddrüsen aufweist, was uns die Verpflichtung auferlegte, bei der Sektion nach zurückgebliebenem funktionsfähigem Schilddrüsengewebe genauestens zu fahnden. Ohne Zweifel wären in dieser Hinsicht Karnivoren, besonders Katzen, zuverlässiger gewesen (vgl. dazu 11), doch standen uns solche Tiere nicht in genügender Anzahl zur Verfügung, auch sind sie nicht so einfach zu halten wie die Kaninchen, und ihr motorisches Verhalten in Stoffwechselversuchen ist kein so gleichmäßiges, so daß wir bei der etwas umständlichen und langwierigen Versuchsanordnung, der wir uns bedienen mußten, bei Katzen voraussichtlich allzu große Schwierigkeiten und Fehlerquellen gehabt haben würden. Für Hunde war wiederum der uns für Gaswechselversuche zur Verfügung stehende Tierkasten zu klein.

Bezüglich der Zuverlässigkeit der Regulation der Körperwärme verdient das Kaninchen entschieden einen besseren Ruf als es früher genoß. Wenn man nicht Schwankungen von $^1/_2{}^\circ$ in Rechnung setzt, ist es genau so zuverlässig, wie irgendein anderes in Betracht kommendes Versuchstier, wie wir und viele andere Autoren in mannigfaltigen Untersuchungen dargetan haben.

Der einfachste Weg, die Wichtigkeit der Schilddrüse für die Regulation der Körperwärme zu bestimmen, besteht natürlich darin, daß man das Versuchstier vor und nach der Entfernung der Drüse bei verschiedenen Lufttemperaturen hält und dabei seine Körpertemperatur mißt. Eine grobe Störung der Wärmeregulation müßte sich, wie in den Versuchen von Boldyreff (2) an Karnivoren darin verraten, daß die Tiere sich leichter abkühlen und sich leichter überhitzen als normale. Daß diese Prüfung ein ausgesprochen positives Ergebnis haben würde, war uns nach unseren früheren Erfahrungen unwahrscheinlich. Immerhin war es nicht von vornherein sicher, daß sich gar kein Unterschied finden würde. Hatte doch, wie erwähnt, Hauri (8) gefunden, daß die Hitzepolypnoe bei Kaninchen in den ersten Tagen nach der Thyreoidektomie weniger leicht auftritt als bei normalen.

Als Maß der Regulationsfähigkeit diente uns die »Regulationsbreite« (4), d. h. der Abstand zwischen der niedrigsten und der höchsten Lufttemperatur, bei welcher die im Rektum gemessene Körpertemperatur des Tieres sich nicht unter 38° abkühlte und nicht über 40° erwärmte. Schwankungen innerhalb dieses Intervalles der Körpertemperatur sind nicht zuverlässig verwertbar, da innerhalb dieser

zwei Grade die Regulation auch bei intakten Kaninchen keine ganz strenge ist. Ruhig sitzende, und namentlich hungernde Kaninchen kühlen sich auch normalerweise bei niedrigen Außentemperaturen leicht auf nahe an 38° ab, und gut gefütterte erreichen, namentlich wenn sie sich lebhaft bewegen, leicht Temperaturen von 39,8 ja 39,9°. 38° und 40° bilden dagegen eine wirkliche Grenze, denn gegen ihre Überschreitung werden, wenn man sie zu erzwingen versucht, regelmäßig die erkennbaren Hilfsmittel der Wärmeregulation lebhaft in Tätigkeit gesetzt. Damit ist nicht gesagt, daß sich vor der Erreichung dieser Grenzwerte keine Regulationsvorgänge bemerkbar machen, so ist z. B. die Wärmepolypnoe bei hohen Lufttemperaturen gewöhnlich festzustellen lange ehe die Rektaltemperatur 40° erreicht, aber die Abwehr gegen die Temperaturschwankungen innerhalb des Intervalles 38—40 ist, wie gesagt, im ganzen unverkennbar viel weniger energisch als diejenige, welche bei drohender Überschreitung der genannten Grenzen in Erscheinung tritt.

Außer der Temperatur der Luft sind natürlich auf die Wärmeentziehung des Tieres noch weitere Einflüsse wirksam: die Stärke der Ventilation, die Unterlage, auf der das Tier ruht. Als solche benutzten wir bald nacktes Drahtgitter, bald legten wir auf dasselbe dünne wollene Tücher. Auch durch den Fütterungszustand der Tiere, der ja auf ihre Wärmebildung Einfluß hat, wird die »Regulationsbreite« wesentlich mitbestimmt. Bei Versuchen, die miteinander verglichen werden, wurden natürlich auch diese Umstände möglichst genau gleich gestaltet.

Die »Regulationsbreite« gesunder Tiere unter den in unseren Vorrichtungen: Brutschrank und Eisschrank gegebenen Verhältnissen, haben wir wiederholt bestimmt: eine Überhitzung kam in der Regel erst zustande, wenn das Tier eine längere Reihe von Stunden bei Temperaturen von über 34°, also 35—36° gehalten wurde. Es wehrte sich dagegen, soweit einfache Beobachtung ohne besondere Hilfsmittel bemerken kann, durch Vergrößerung seiner Wärme abgebenden Oberfläche, durch Einnehmen einer ausgestreckten Lage, durch Erweiterung der Blutgefäße der Haut und durch Hacheln. Unterkühlung im Eisschrank konnten wir dagegen bei den meisten Tieren innerhalb 6—8 Stunden nicht erzielen. Jedenfalls wurden Temperaturen von 8° C auf einem Drahtgitter sitzend, in der Regel viele Stunden lang, auch von nüchternen Tieren vertragen, ohne daß ihre Temperatur unter 38° sank. Dabei waren physikalische Regulationsvorgänge unverkennbar in Tätigkeit: zusammengekauertes Hocken mit leicht gesträubtem Haar, enge Hautgefäße, verlangsamte Atmung.

An der »Regulationsbreite« wurde durch die bloße Thyreoidektomie nicht viel geändert. Kaninchen Nr. 8 z. B. konnte 5 Tage nach der Entfernung der Schilddrüse erst durch langdauernde Einwirkung von Thermostattemperaturen von 36—37° dazu gebracht werden, die Rektaltemperatur von 40,0 zu überschreiten, nachdem 8 Stunden lang vergeblich versucht worden war, durch Lufttemperaturen von zuerst 33°, dann 35° eine Überhitzung des Tieres herbeizuführen.

Die Polypnoe trat schon ein, als die Brutschranktemperatur nur 31—32° betrug und im Mastdarm erst 38,6—38,7 gemessen wurde.

Ganz wie beim normalen gelang es nicht durch Einwirkung von Lufttemperaturen von 8—9° ein Absinken der Körpertemperatur unter 38 zu bewirken.

Genau ebenso verhielt sich ein weiteres Tier, bei dem wir das gleiche versuchten (Nr. 5). Erst Temperaturen von über 36° brachten Überwärmung zustande (3 Tage nach Entfernung der Schilddrüse). Auch die Unterkühlung gelang ebenso schwer wie beim normalen Tier. Ferner war dieses Tier imstande, auf eine Wundinfektion zu fiebern. Starke Erweiterung der Ohrgefäße bei den Überhitzungsversuchen und Blutleere derselben bei den Abkühlungsversuchen zeigten uns, daß jedenfalls der auf der vasomotorischen Innervation beruhende Anteil des Wärmeregulationsmechanismus in Tätigkeit war. Auch die normale Veränderung der Körperstellung des Tieres trat regelmäßig ein.

Diese und weitere analoge Erfahrungen veranlaßten uns, nach wenigen Versuchen zu einer empfindlicheren Versuchsanordnung überzugehen, d. h. mit Tieren zu arbeiten, deren »Regulationsbreite« durch Verletzung der oberen Dorsalsegmente des Rückenmarkes schon vor der Tyreoidektomie eingeengt war. Wenn der Schilddrüse wirklich eine ausschlaggebende Rolle in der Regulation zukam, mußte ihr Mangel doch besonders dann in Erscheinung treten, wenn ein großer Teil der die Körperwärme regulierenden nervösen Einflüsse ausgeschaltet war, während die Innervation der Schilddrüse intakt blieb.

Das gegebene Vorgehen war also folgendes: Nach Durchschneidung des Rückenmarkes im Bereich der oberen Dorsalsegmente wird die »Regulationsbreite« des Tieres bestimmt, darauf die Schilddrüse entfernt und die Bestimmung der »Regulationsbreite« wiederholt.

So gingen wir z. B. bei Kaninchen Nr. 10 vor: Nach Durchschneidung des Brustmarkes im Bereich des 3. und 4. Segmentes sank seine Körpertemperatur auf unter 38°, wenn es mehrere Stunden bei Lufttemperaturen von 8—9° gehalten wurde, während eine Überhitzung auf über 40° schon

bei Temperaturen von 32—33° gelang, aber erst, nachdem sie über 12 Stunden eingewirkt hatte. 2 Tage nach Entfernung der Schilddrüse gelang es nicht, das Tier bei Lufttemperaturen von 11° in 3 Stunden auf unter 38° abzukühlen. 4 Tage nach der Thyreoidektomie gelang es ganz genau wie vor der Entfernung der Drüse durch 8 Stunden lange Einwirkung von Lufttemperaturen von weniger als 10° die Rektaltemperatur auf weniger als 38 herabzudrücken. Die Überhitzung durch hohe Temperaturen gelang anfänglich sogar schwerer als vor der Entfernung der Schilddrüse, nämlich erst bei Lufttemperaturen von 34—35° (am 5. Tage nach der Thyreoidektomie), wogegen 9 Tage nach jener Operation die Überhitzung bei den gleichen Temperaturgraden zustande kam, wie vor derselben. Die Lufttemperaturen, bei denen die Abkühlung zustande kam, waren dagegen auch noch nach 11 Tagen die gleichen, wie 4 Tage nach dem Eingriff.

Auch bei einem weiteren Tiere, dessen Schilddrüse herausgenommen war und dessen Brustmark durchschnitten worden (Nr. 8), konnte eine »Regulationsbreite« von etwa 16° bestimmt werden (15—31° C).

Von einer Aufhebung oder wesentlichen Einschränkung des Wärmeregulationsvermögens beim Kaninchen durch Thyreoidektomie kann also keine Rede sein.

Wir wissen durch Freund und Grafe (3), daß bei Tieren mit durchtrenntem Dorsalmark gerade der chemische Anteil der Wärmeregulation sehr lebhaft ist. Es war also schon jetzt wahrscheinlich, daß beim Kaninchen auch ohne Schilddrüse eine lebhafte chemische Wärmeregulation erhalten bleibt. Angesichts der oben angeführten neueren Untersuchungen, welche die Wichtigkeit der Schilddrüse für die Wärmeregulation darzutun scheinen, hielt ich es aber nicht für überflüssig, genauere Bestimmungen der »chemischen Regulation« an Hand von Gaswechselbestimmungen zu machen.

Wir haben deshalb bei einer weiteren Reihe von Tieren mit der von Gürber modifizierten Haldaneschen Apparatur (beschrieben bei 10, vgl. auch 11), genaue Gaswechselbestimmungen ausgeführt. Einen Auszug der Protokolle jener Versuche lassen wir als Anhang in Form von Tabellen folgen.

Die Tiere hatten vor Beginn der Versuche ausnahmslos 18 bis 20 Stunden keine Nahrung bekommen, wogegen ihnen Trinkwasser zur Verfügung stand. Mit Ausnahme der allerersten Versuche dauerte die einzelne Gaswechselbestimmung immer 2 Stunden. Die wenigen Ausnahmen in einzelnen Versuchen (bei Tier e und Tier f (Tabelle 3 und 4) rühren daher, daß einzelne Bestimmungen aus äußeren Gründen nicht rechtzeitig abgebrochen werden konnten. Wir haben deshalb alle Zahlen auf den Wert pro Stunde umgerechnet.

Vor jeder Gaswechselbestimmung ließen wir das Tier 1/2 Stunde im Gaswechselkasten bei derjenigen Temperatur und derjenigen Venti-

lation sich aufhalten, bei welcher der Stoffwechsel bestimmt werden sollte, so daß also bei Beginn der Gaswechselbestimmung die Tiere jeweilen $^1/_2$ Stunde, manchmal auch ein paar Minuten länger, unter den gleichen thermischen Einflüssen standen, wie während der Gaswechselbestimmung. Schon deshalb mußte zwischen den beiden zueinander gehörenden Gaswechselbestimmungen immer etwas Zeit liegen. In der Regel ziemlich genau 1 Stunde, selten länger, so zwischen der ersten und zweiten Bestimmung bei Tier d vom 31. Mai (Tabelle 2). Das Tier hatte sich im Eisschrank unterkühlt und mußte vor Beginn des Vorversuches zu der nachfolgenden Bestimmung im Brutschrank zuerst auf eine höhere Körpertemperatur gebracht werden. Infolgedessen liegt zwischen den beiden Versuchen $2^1/_2$ Stunden Zeit. In vereinzelten Fällen (Tier d vom 23.—28. Mai) wurde anstatt im Brutschranke der Wärmeversuch im Zimmer gemacht, weil dessen hohe Lufttemperatur den gewünschten Versuchsbedingungen gerade entsprach.

Bald machten wir den Versuch im Brutschrank, bald denjenigen im Eisschrank als ersten. Wir hielten es für richtig, in der Reihenfolge abzuwechseln, nicht zum wenigsten weil bei der recht kurzen vorangehenden Hungerperiode doch der Abstand von ein paar Stunden mehr von der letzten Nahrungsaufnahme möglicherweise auf die Größe des Umsatzes und vielleicht auch des respiratorischen Quotienten von Einfluß sein konnte. Dies kann sich besonders beim Versuch vom 16. Juli bei Tier e geltend gemacht haben (Tabelle 3), wo der erste Eisschrankversuch infolge eines technischen Versehens mißglückte und erst der zweite verwertbar wurde. Infolgedessen liegt zwischen den zwei miteinander zu vergleichenden Versuchen ein Zeitraum von 5 Stunden. Damit wird zusammenhängen, daß in jenem Versuche die niedrigste regulatorische Steigerung, welche wir bei jenem Tiere überhaupt beobachtet haben, in Erscheinung trat. Bei Tieren mit durchschnittenem Brustmark ist ja der Stoffwechsel überhaupt gesteigert und eine um 5 Stunden verlängerte Karenz mußte sich dabei viel stärker geltend machen als eine ähnliche Verlängerung bei einem Tiere mit intaktem Rückenmark.

In Stab 9 und 10 der Tabellen finden sich Angaben über die Temperatur der das Tier umgebenden Luft, in Stab 9 die Temperatur, welche die Luft im freien Raum des Eisschrankes oder des Brutschrankes aufwies, in Stab 10 diejenige im Tierkasten selbst, in unmittelbarer Nähe des Tieres. Nur beide Temperaturen zusammen geben einen Maßstab für die Wärmeentziehung, welcher das Tier während der Versuche unterstand: die Kaninchen waren ja in den luftdicht schließenden Metallkasten des Gürber-Haldaneschen

Apparates eingeschlossen, lagen auf dem den Boden dieses Kastens bedeckenden Drahtgitter und berührten mit ihrem Körper auch die kupferne Wand des Kastens. Der Wärmeverlust des Tieres war also nicht nur von der Temperatur der es unmittelbar umgebenden Luft abhängig, sondern die Temperatur im Eisschranke und im Brutschranke selbst mußten auf dasselbe fast ebenso unmittelbar einwirken, war es doch nur durch eine dünne Schicht eines guten Wärmeleiters (Kupferblech) davon getrennt. Die Lähmung der hinteren Körperhälfte brachte ja für die Tiere mit durchschnittenem Rückenmark eine schlaff ausgestreckte Körperlage mit sich und damit ein enges Anliegen an die Wandungen des Behälters.

Die dem Tier zuströmende Atmungsluft hatte vorher die dem Apparat vorgeschalteten U-Rohre durchstrichen, in welchen sie von Kohlensäure und Wasser befreit wurde. Die Rohre befanden sich außerhalb des Eisschrankes bzw. Brutschrankes in Zimmertemperatur. Die diesen U-Rohren zuströmende Luft entstammte dagegen dem Inhalt des Brutschrankes bzw. Eisschrankes, in welchem sich der Tierkasten jeweilen befand. Auch hatte die Luft nach dem Durchstreichen der U-Rohre und vor dem Eintritt in den Tierkasten ein längeres Schlauchstück zu durchlaufen, welches sich schon im Innern dieser Apparate befand, so daß die Luft der Kastentemperatur vor dem Eintritt etwas angenähert war. Doch können wir darüber keine zahlenmäßigen Angaben machen. Jedenfalls wurde durch diesen Zustrom von Luft von gemäßigter Temperatur der Gegensatz zwischen Brutschrank und Eisschrank um ein geringes abgeschwächt.

Die Ventilation wurde so klein wie eben statthaft gewählt, und zwar durchliefen in der Stunde ungefähr 80 Liter Luft den Apparat. Nur bei Tier f wurde die Ventilation etwas stärker, auf 110 Liter pro Stunde, bemessen.

In den Stäben 14 und 15 der Tabellen ist die prozentuale Steigerung des Gaswechsels für Kohlensäure und für Sauerstoff angegeben, und zwar berechnet aus den auf die Einheit des Körpergewichtes bezogenen Zahlen. Der Gasumsatz im Brutschrankversuch ist gleich 100 gesetzt.

Durchgehen wir rasch die einzelnen Versuche, so sehen wir, daß das erste Tier b (wie übrigens auch keines der anderen) vor der Durchschneidung des Rückenmarkes keine nennenswerte Erhöhung des Gasumsatzes in der Kälte aufwies. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes dagegen tritt (Versuch vom 28. März) eine deutliche Steigerung in Erscheinung, die nach Entfernung der Schilddrüse, und zwar am 2. und 4. Tage nach dem Eingriff, ungeschwächt in Erscheinung tritt.

Die Tiere konnten nach Durchschneidung des Brustmarkes nur beschränkte Zeit bei gutem Befinden am Leben erhalten werden, denn auch bei sorgfältigster Pflege stellten sich nach ungefähr einer Woche mehr oder weniger schwere Entzündungen der Blase und der weiteren Harnwege ein, die durch ihren fiebererregenden Einfluß unsere Resultate trüben mußten. Wollten wir also die Wirkung des Schilddrüsenmangels längere Zeit nach der Entfernung der Drüse beobachten, waren wir gezwungen, zuerst die Schilddrüse herauszunehmen und erst später das Brustmark zu durchschneiden. So verfuhren wir beim zweiten, auf Tabelle 2 angeführten, Tier d, bei dem vor der Brustmarkdurchschneidung mit und ohne Schilddrüse überhaupt keine Steigerung des Gaswechsels bei niedriger Außentemperatur nachgewiesen werden konnte. Nach der Durchschneidung des Brustmarkes war sie in sehr geringem Maße vorhanden, jedenfalls deutlicher als in den allerersten Versuchen, als das Tier noch seine Schilddrüse besaß.

Die Versuche an Tier f (Tabelle 4) tun dagegen einwandfrei dar, daß nach Durchschneidung des Rückenmarkes, bei einem Kaninchen, dem die Schilddrüse seit 7, 9, 12 und 16 Tagen fehlt, die chemische Wärmeregulation ausgesprochen stark vorhanden ist. Bei Tier e, bei welchem die Rückenmarkdurchschneidung allen Versuchen voranging, war die Gaswechselsteigerung 2 und 4 Tage nach der Entfernung der Schilddrüse lebhaft, während sie am 6. Tage geringer ausfiel (Tabelle 3).

Schenk (24) hat bei schilddrüsenlosen Kaninchen auffallend niedrige respiratorische Quotienten gefunden und diesem Befund Bedeutung beigemessen. Im Gegensatz dazu hat Hildebrandt (9) bei schilddrüsenlosen Ratten eine starke Erhöhung des respiratorischen Quotienten festgestellt. Bei Schenk handelte es sich um seit langem hungernde Tiere, während Hildebrandts Tiere gefüttert waren. Schenk hat übrigens gleichfalls bei gefütterten schilddrüsenlosen Kaninchen hohe respiratorische Quotienten gefunden. Die Ergebnisse beider Autoren stehen daher in keinem direkten Gegensatz zueinander. Immerhin ist wohl bei jedem mit Gaswechselversuchen Vertrauten die Neigung groß, so niedrige respiratorische Quotienten wie 0,44 zu beargwöhnen.

Man sieht aus unseren Tabellen (Stab 13), daß die respiratorischen Quotienten der drei ersten Versuchstiere sich durchaus im Rahmen dessen halten, was man auch sonst bei hungernden Tieren findet. Im ganzen sind die respiratorischen Quotienten bei den Tieren nach der Operation niedrig. Immerhin kann man, wenn man will, aus den Versuchen an Tier e eine geringe Steigerung des respiratorischen Quotienten nach Entfernung der Schilddrüse herauslesen.

Bei Tier f dagegen finden wir nach der Entfernung der Schilddrüse nur sehr niedrige respiratorische Quotienten, deren niedrigster am 15. November,

am 12. Tage nach der Entfernung der Schilddrüse, sogar nur 0,641 beträgt. In jenem Stadium ist das Tier als in einem Zustande mäßig weit vorgeschrittener Inanition zu betrachten, hat es doch von seinem anfänglichen Körpergewicht mehr als ein Sechstel eingebüßt. Die Durchschneidung des Rückenmarkes hat, wie überall, zu einer Steigerung des Energiebedarfes geführt, wogegen die Ernährung dadurch ganz ungenügend war, daß das Tier jeden 2. bis 3. Tag zu einem Versuche benutzt wurde, was jedes Mal mit einer Ernährungskarenz von über 24 Stunden verbunden war. Wir haben also einen mäßig weit vorgeschrittenen Hungerzustand vor uns. Immerhin sind respiratorische Quotienten dieser geringen Höhe auch für ein hungerndes Kaninchen recht auffallend, hat doch z. B. Hirz (10), der mehrere Kaninchen bis zu einer Woche ununterbrochen hungern ließ und dabei den Gaswechsel mit der gleichen Methodik wie wir untersuchte, nie einen respiratorischen Quotienten unter 0,67 erzielt. Ich möchte es also nicht für ausgeschlossen halten, daß wir es hier, analog den Befunden, welche Schenk erhoben hat, mit einer Erniedrigung des respiratorischen Quotienten als Folge des Schilddrüsenmangels zu tun haben, doch verzichte ich darauf, weitere Schlußfolgerungen darauf zu gründen, namentlich da sich dieser Befund bei unseren anderen Versuchstieren nicht wieder findet.

Azeton oder Azetessigsäure im Harn konnten wir bei Tier f auch im Hunger nicht nachweisen.

Außer den Vorgängen des respiratorischen Gaswechsels haben wir unsere Aufmerksamkeit bei diesen Versuchstieren auch den anderen, im Dienste der Regulation der Körperwärme stehenden Erscheinungen, zugewendet.

Was die Wärmepolypnoe betrifft, so konnten wir bei Tier b und e vor der Entfernung der Schilddrüse Wärmepolypnoe unter Verhältnissen beobachten, unter denen sie nach der Operation nicht mehr auftrat und befinden uns darin in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Hauri (8) und Ruchti (23), wogegen, wie früher erwähnt, bei einem anderen schilddrüsenlosen Kaninchen die Hitzepolypnoe bei einem Versuch sogar ungewöhnlich früh auftrat (Nr 8 vgl. S. 226). Ganz regelmäßig findet sich also jedenfalls die Erschwerung des Eintrittes der Polypnoe durch Schilddrüsenmangel in meinen Versuchen nicht.

Im übrigen haben wir uns zur Beurteilung der physikalischen Regulationsvorgänge besonders der Beobachtung der Weite der Blutgefäße des Ohres bedient. Bei niedriger Temperatur, also im Eisschrank, wurden die Ohrvenen vor und nach der Ausschaltung der Schilddrüse immer eng befunden, bei Überhitzungsversuchen immer stark gefüllt, bei Gaswechselversuchen im Brutschrank, bei denen eine Überhitzung des Tieres vermieden wurde, fast ausnahmslos ebenfalls, ob nun die Schilddrüse erhalten war oder nicht. Bei besonders

entkräfteten Tieren vermißten wir dagegen gelegentlich regulatorische Erweiterung der Gefäße, glaubten aber angesichts der Befunde an den gleichen Tieren in kräftigerem Zustande diesen Mangel nicht auf den Ausfall der Schilddrüse beziehen zu dürfen. Wir haben also bei Schildrüsenmangel keine Beeinträchtigung der »vasomotorischen« Wärmeregulationsvorgänge wahrnehmen können.

Wir schließen also:

Beim Kaninchen läßt sich durch bloße Vergleichung der »Regulationsbreite« am sonst unveränderten Tier vor und nach der Entfernung der Schilddrüse keine Störung der Wärmeregulation nachweisen. Auch wird die durch Durchtrennung des Brustmarkes gestörte Wärmeregulation durch den Ausfall der Schilddrüse nicht weiter beeinträchtigt, insbesondere ist die Fähigkeit, sich durch Steigerung und Herabsetzung der Verbrennungen einer wechselnden Wärmeentziehung anzupassen, ist die chemische Wärmeregulation bei Kaninchen ohne Schilddrüse nach Durchschneidung des Brustmarkes nicht nachweisbar beeinträchtigt.

Ob bei noch höheren Anforderungen an die Wärmeregulation, als sie der Wechsel zwischen Brutschrank und Eisschrank stellt, ob z. B. nach Eintauchen des Tieres in Eiswasser oder nach Abkühlung durch Äther sich nicht vielleicht doch eine geringe Minderwertigkeit der Wärmeregulation der Tiere ohne Schilddrüse ergeben hätte, können wir nicht ausschließen, können das aber nicht für wahrscheinlich halten.

Trotzdem möchten wir nicht den Schluß ziehen, daß die Schilddrüse in der Regulation der Körperwärme unter keinen Umständen eine Rolle spielt. Wenn auch R. Plaut und Wilbrand (20, 21) in ihren interessanten Arbeiten nachgewiesen haben, daß im wesentlichen die Muskulatur und die Leber sich in die Funktion der chemischen Wärmeregulation teilen, so wird man doch bis auf weiteres nicht ausschließen dürfen, daß unter Umständen auch andere Organe sich daran beteiligen. Daß aber jedenfalls beim Kaninchen die Schilddrüse in der Regulation der Körperwärme keine führende Rolle spielt, wie man das nach den Untersuchungen anderer Autoren hätte annehmen müssen, daß ihre Rolle, wenn eine solche überhaupt besteht, nur recht gering sein kann, das scheint uns durch die vorliegende Untersuchung einwandfrei dargetan zu sein.

Tabelle 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Nummer des Kaninchens. Datum. 1922.	Gewicht in g	Dauer in Stunden	CO_2-Produktion in g absolut	O_2-Verbrauch in g absolut	CO_2 pro Kilo und Stunde	O_2 pro Kilo und Stunde	Versuchsbedingungen (Operationen usw.)	Lufttemperaturen in °C außen am Tierkasten	Lufttemperaturen in °C im Tierkasten	Rektaltemperatur in °C vorher	Rektaltemperatur in °C nachher	Respiratorischer Quotient	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) CO_2	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) O_2	Bemerkungen
b ♀ 20. III.	2610	1	2,83	2,76	1,084	1,057	Eisschrank (intaktes Tier)	13	17	39,0	39,05	0,745	96,6	114,7	—
	2605	1	2,925	2,4	1,122	0,922	Thermostat	24—25	29—29,5	39,0	?	0,886	—	—	—
22. III.	2656	1,5	4,26	3,88	1,069	0,974	Eisschrank	5—6	15—16	39,2	39,2	0,798	105,8	112,7	—
	2650	1,5	4,015	3,435	1,01	0,864	Thermostat	25	27,5	39,2	38,85	0,849	—	—	—
23. III.	—	—	—	—	—	—	Durchschneidung des Rückenmarkes am 4. Dorsalwirbel	—	—	—	—	—	—	—	—
26. III.	2128	2	5,8	—	1,363	—	Kaltes Zimmer	9—9,5	17—18	38,4	38,9		106,3	—	Wegen Fehlers bei der Wasserbestimmung O_2-Wert unbrauchbar.
	2130	2	5,46	4,9	1,282	1,15	Brutschrank	28—30	28—32	38,0	40,2	0,809	—	—	Tier überhitzt und polypnoisch, daher hohe Werte und geringer regulatorischer Ausschlag.
28. III.	2076	2	6,06	5,81	1,459	1,399	Eisschrank	5,5	15—16	38,25	37,4	0,758	124,8	133,8	—
	2083	2	4,87	4,36	1,169	1,046	Thermostat	23—25	27—28	38,25	39,55	0,812	—	—	—
29. III.	—	—	—	—	—	—	Schilddrüse heraus	—	—	—	—	—	—	—	—
31. III.	1864	2	5,90	5,675	1,583	1,522	Eisschrank	5—5,5	15,5—16	36,0	36,1	0,755	125,0	128,9	—
	1812	2	4,59	4,28	1,267	1,181	Thermostat	etwa 24	etwa 27	37,9	38,7	0,779	—	—	—
2. IV.	1732	2	4,995	4,55	1,442	1,313	Eisschrank	5	15	37,4	35,35	0,798	129,1	127,1	—
	1693	2	3,78	3,5	1,116	1,034	Thermostat	23—25	28—30	38,3	37,5	0,785	—	—	—

Tabelle 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Nummer des Kaninchens. Datum. 1922.	Gewicht in g	Dauer in Stunden	CO_2-Produktion in g absolut	O_2-Verbrauch in g absolut	CO_2 pro Kilo und Stunde	O_2 pro Kilo und Stunde	Versuchsbedingungen (Operationen usw.)	Lufttemperaturen in ° C außen am Tierkasten	Lufttemperaturen in ° C im Tierkasten	Rektaltemperatur in ° C vorher	Rektaltemperatur in ° C nachher	Respiratorischer Quotient	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) CO_2	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) O_2	Bemerkungen
d 23. V.	2098	2	4,625	—	1,102	—	Eisschrank I.	8—9	21	39,2	38,8	—	—	—	—
	2091	2	4,725	4,745	1,13	1,134	Eisschrank II.	9	21,5	38,8	39,2	0,724	95	100,2	—
	2011	2	4,78	4,555	1,188	1,132	Warmes Zimmer	23—24	26	39,2	39,4	0,762	—	—	Polypnoisch, daher hohe Werte.
24. V.	—	—	—	—	—	—	Schilddrüse entfernt	—	—	—	—	—	—	—	Rekurrens verletzt.
26. V.	2043	2	4,73	4,26	1,158	1,043	Warmes Zimmer	23—24	27,5	38,9	39,6	0,807	—	—	—
	2039	2	5,035	—	1,234	—	Eisschrank	9	17,5	39,6	39,2	—	106,6	—	—
28. V.	2066	2	4,525	4,305	1,095	1,042	Eisschrank	10	20	39,3	39,0	0,764	97,3	99,9	—
	2062	2	4,64	4,31	1,125	1,043	Warmes Zimmer	22,5	26	39,0	39,85	0,782	—	—	—
29. V.	—	—	—	—	—	—	Markdurchschneidung am 4. Brustwirbel	—	—	—	—	—	—	—	—
31. V.	1803	2	4,16	4,27	1,154	1,181	Eisschrank I.	9,5—10	20	38,2	35,7	0,708	102,9	109	—
	1820	2	4,08	3,945	1,121	1,084	Thermostat	etwa 23	27—27,5	39,0	38,6	0,751	—	—	—
	1824	2	4,165	4,285	1,141	1,174	Eisschrank II.	10,5	21	38,6	37,4	0,706	101,8	108,3	—
2. VI.	1686	2	3,59	3,635	1,065	1,078	Eisschrank	10,5—11	20,5	38,5	36,95	0,718	106,6	110,8	—
	1693	2	3,38	3,295	0,998	0,973	Thermostat	—	27	38,3	39,2	0,745	—	—	—

Tabelle 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Nummer des Kaninchens. Datum. 1922.	Gewicht in g	Dauer in Stunden	CO_2-Produktion (in g absolut)	O_2-Verbrauch (in g absolut)	CO_2 pro Kilo und Stunde	O_2 pro Kilo und Stunde	Versuchsbedingungen (Operationen usw.)	Lufttemperaturen in °C außen am Tierkasten	Lufttemperaturen in °C im Tierkasten	Rektaltemperatur in °C vorher	Rektaltemperatur in °C nachher	Respiratorischer Quotient	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) CO_2	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) O_2	Bemerkungen
e ♀ 12. VI.	—	—	—	—	—	—	Rückenmarkdurchschneidung am 4. Brustwirbel	—	—	—	—	—	—	—	—
14. VI.	2184	2,5	4,67	4,555	0,855	0,834	Thermostat	25	27	38,1	39,05	0,745	—	—	—
	2175	2	4,505	4,575	1,035	1,051	Eisschrank	9	19,5	39,05	37,1	0,715	121	126	—
16. VI.	2058	2	4,395	4,125	1,068	1,002	Thermostat	24,5	27	38,5	38,9	0,774	—	—	—
	2052	2	4,585	—	—	—	Eisschrank I.	—	—	—	—	—	—	—	Versuchsfehler, nicht verwertet.
	2044	2	4,73	4,605	1,157	1,126	Eisschrank II.	10	19	38,5	37,7	0,746	108,3	112,4	—
17. VI.	—	—	—	—	—	—	Schilddrüse entfernt	—	—	—	—	—	—	—	—
19. VI.	1889	2	3,87	3,675	1,022	0,972	Thermostat	24—25	27	38,5	38,8	0,765	—	—	—
	1884	2	5,12	4,895	1,359	1,299	Eisschrank	7	16	38,8	36,6	0,76	133	133,6	—
21. VI.	1657	2	3,765	3,43	—	—	Thermostat I.	—	—	—	—	—	—	—	Wegen Sprunges in einem Glasrohr, Versuch nicht verwertet.
	1651	2	3,575	3,29	1,082	0,996	Thermostat II.	25	27,5	38,1	38,8	0,789	—	—	—
	1648	2	4,735	4,285	1,436	1,3	Eisschrank	9	18,5	38,8	37,0	0,803	132,7	130,4	—
23. VI.	1611	2	3,385	3,055	1,05	0,948	Thermostat	25	27,5	38,9	39,2	0,805	—	—	—
	1603	2	3,55	3,28	1,107	1,002	Eisschrank	10	17,5	39,2	35,6	0,786	105,4	105,7	—

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Nummer des Kaninchens. Datum. 1922.	Gewicht in g	Dauer in Stdn.	CO_2-Produktion in g absolut	O_2-Verbrauch in g absolut	CO_2 pro Kilo und Stunde	O_2 pro Kilo und Stunde	Versuchsbedingungen (Operationen usw.)	Lufttemperatur in °C außen am Tierkasten	Lufttemperatur in °C im Tierkasten	Rektaltemperatur in °C vorher	Rektaltemperatur in °C nachher	Respiratorischer Quotient	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) CO_2	Steigerung bei Kälte (Wärmeversuch = 100) O_2	Bemerkungen
f ♀ 30. X.	1691	2	3,12	3,2	0,922	0,946	Thermostat (normales Tier)	25—26	27	38,35	38,8	0,708	—	—	—
	1685	2 Stdn. 19 Min.	3,975	3,87	1,018	0,991	Eisschrank	10	16	38,8	?	0,746	110,4	104,8	—
1. XI.	1699	2	3,67	3,185	1,08	0,937	Eisschrank	8,5	16,5—17	38,8	39,05	0,837	108,4	101,7	—
	1693	2	3,375	3,12	0,997	0,921	Thermostat	25—26	27,5—28,5	39,05	39,0	0,786	—	—	—
3. XI.	—	—	—	—	—	—	Schilddrüse entfernt	—	—	—	—	—	—	—	—
7. XI.	1616	2	3,175	3,105	0,982	0,967	Thermostat	25—26	28	39,05	39,0	0,743	—	—	—
	1616	2	3,25	—	1,006	—	Eisschrank	8	16	39,0	38,9	—	102,5	—	—
	1613	2	3,11	3,245	0,964	1,006	Eisschrank	7	16—17	38,9	39,0	0,696	98,1	104	—
8. XI.	—	—	—	—	—	—	Rückenmark durchtrennt am 3./4. Brustwirbel	—	—	—	—	—	—	—	—
10. XI.	1433	2	3,23	3,465	1,127	1,209	Thermostat I.	26	28—29	38,7	39,1	0,677	—	—	Nachher leichte Polypnoe.
	1441	2	3,89	4,355	1,35	1,511	Eisschrank	8—9	16—17	39,1	38,2	0,649	119,8[1] 123,2[2]	125[1] 131,4[2]	—
	1435	2	3,145	3,3	1,096	1,15	Thermostat II.	25	26—28,5	38,2	39,5	0,692	—	—	—
12. XI.	1414	2	4,5	4,47	1,591	1,581	Eissschrank	7	15—16	38,6	38,1	0,731	133,1	120,7	—
	1412	2	3,375	3,695	1,195	1,308	Thermostat	25	28	38,1	39,4	0,664	—	—	—
15. XI.	1402	2	3,3	3,74	1,177	1,334	Thermostat	25	26,5—28	38,7	39,2	0,641	—	—	—
	1389	2	4,09	4,58	1,472	1,649	Eisschrank	8	15—17	39,2	38,65	0,649	125,1	123,6	—
19. XI.	1468	2	4,44	4,705	1,512	1,602	Eisschrank	7—8	14	38,4	38,2	0,686	136,3	136,6	—
	1456	2	3,23	3,415	1,109	1,172	Thermostat	25	28—28,5	38,2	39,65	0,687	—	—	—

1) **Bezogen auf den ersten Thermostatversuch dieses Tages.** 2) **Bezogen auf den zweiten Thermostatversuch dieses Tages.**

Literatur.

1. L. Adler, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86 und 87. — 2. Boldyreff, Pflügers Arch. 1913, Bd. 154. — 3. Freund und Grafe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70. — 4. Freund und Strasmann, Ebenda Bd. 69. — 5. Garnier und Vellemin, Comptes rendus de la Soc. de Biolog. 1910, Bd. 68, S. 1023. — 6. Grafe und v. Redwitz, Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 119. — 7. Hagenbach, Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1908, Bd. 18. — 8. Hauri, Biochem. Ztschr. 1919, Bd. 98. — 9. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90. — 10. Hirz, Über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Marburg 1913. — 11. Isenschmid, Frankfurter Ztschr. f. Path. 1918, Bd. 21. — 12. Derselbe, Medizin. Klinik 1922, Nr. 7. — 13. Derselbe, Arch. f. exp. Path. 1920, Bd. 85. — 14. Loewi und Weselko, Zentralbl. f. Physiol. 1914, Bd. 28. — 15. Mansfeld, Pflügers Arch. 1915, Bd. 161. — 16. Mansfeld und Ernst, Ebenda. — 17. Mansfeld und v. Pap, Ebenda 1921, Bd. 184. — 18. Nyffenegger, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 121. — 19. Ossokin, Ztschr. f. Biolog. 1914, Bd. 63. — 20. Plaut und Wilbrand, Ztschr. f. Biolog. 1922, Bd. 74. — 21. Plaut, Ebenda, Bd. 76. — 22. O. Renner in L. R. Müller, Das vegetative Nervensystem. Berlin 1920. — 23. Ruchti, Biochem. Ztschr. 1920, Bd. 105. — 24. P. Schenk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 92.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Die Atropinfestigkeit der Kaninchen und ihre Beziehung zur unspezifischen Reizbehandlung.

Von

Dr. Erich Hesse.

(Eingegangen am 20. II. 1923.)

Die Tatsache, daß einzelne Tierklassen Giften gegenüber bei gleicher Applikationsart eine verschiedene Empfindlichkeit besitzen, bietet nichts Besonderes, solange die Unterschiede sich um eine durchschnittliche Mittellage bewegen. Tritt aber bei einer Spezies eine auffallend hohe Giftfestigkeit in Erscheinung, so pflegen wir von einer »natürlichen Giftimmunität« zu reden.

Das wiederholt und eingehend untersuchte Paradigma eines derartigen Phänomens ist die Atropinresistenz der Kaninchen. Trotz der Fülle der beobachteten Einzeltatsachen gibt die Literatur auf die Frage nach der Ursache der Giftfestigkeit keine eindeutige Antwort. Nach Cloetta und Clark wird das Alkaloid bei Hunden, Katzen und Kaninchen zum Teil durch die Leber zersetzt. Den Rest eliminiert die Niere relativ rasch aus dem Kreislauf. Steigert man die »Immunität« der Tiere durch chronische Giftzufuhr, so nimmt die Leistungsfähigkeit ihrer Organe quoad Ausscheidungs- und Zerstörungsvermögen in gleichem Maße zu. Eine befriedigende Erklärung aber für die vitale Reaktionsdifferenz der einzelnen Tiergruppen dem Gift gegenüber läßt sich auf Grund dieser Untersuchungen nicht geben.

Fleischmann, der die atropinzerstörende Fähigkeit des Kaninchenserums in vitro nachwies, glaubte darin die Ursache der Immunität zu sehen, zumal andere Tiersera dieses Vermögen nicht besitzen. Der Träger der Reaktion, die atropinzersetzende Substanz, ist nicht dialysabel und passiert auch nicht die Chamberlandkerze. Bei der Aussalzung des Serums findet man ihn in der Albuminfraktion.

Der Zusammenhang zwischen Entartung der Schilddrüse und Fehlen der entgiftenden Wirkung des Serums, auf den Fleischmann besonders hinwies, besteht nach den eingehenden Untersuchungen von

Metzner in Wirklichkeit nicht. Einem Teil der Kaninchensera fehlt nämlich schon normalerweise diese Fähigkeit, ohne daß wir einen plausiblen Grund dafür angeben können. Nur soviel ist festgestellt, daß das Zerstörungsvermögen des Blutes oder Blutserums in vitro der Atropinempfindlichkeit der betreffenden Tiere in vivo annähernd parallel geht. Inaktiviert man Sera bei 56° C, so verlieren sie ihre entgiftenden Eigenschaften, während Extraktion mit Äther-Alkohol daran nichts ändert.

Wenn nun die Immunität der Kaninchen oder besser gesagt die Giftresistenz bei subkutaner Atropindarreichung (Heffter) auf einer Zerstörung der Alkaloide durch das Blut beruht, so wird man sich fragen müssen, ob diese humorale Atropinfestigkeit passiv auf andere Tiere übertragbar ist und durch chronische Giftzufuhr gesteigert werden kann. Schinz, der dieser Fragestellung eine größere Studie widmete, konnte sie im großen und ganzen bejahen. Warum aber nur einzelne Kaninchensera die Fähigkeit haben, Atropin in vitro zu entgiften, und warum dieses Vermögen nur bei solchen Tieren zu steigern ist, während es bei den anderen überhaupt nicht hervorgerufen werden kann, blieb weiter unklar.

Der Zerstörungsakt im Blut wird wahrscheinlich durch eine spezifische Substanz ausgelöst, wobei das Alkaloid in seine beiden physiologisch indifferenten Bestandteile, das Tropin und die Tropasäure, zerfällt und diese eventuell weiter oxydiert werden. Wenn auch Einzelheiten über diesen Mechanismus nicht bekannt sind, so konnte jedenfalls Heffter Tropin im Urin, aber niemals im Blut nachweisen.

Der chemischen Aufspaltung des Atropin' im Serum geht eine Adsorption an gewisse Serumbestandteile voraus, wodurch das Gift, wie Storm van Leeuwen und Zeynder nachwiesen, zum Teil biologisch unwirksam gemacht wird. Auf die Streitfrage, welches die adsorbierende Substanz ist, will ich nicht näher eingehen. Es soll nur erwähnt werden, daß Dixon, Ransom und Hamill die »Kolloidnatur« des Serums für die Adsorption von Alkaloiden, in ihrem Falle von Strychnin, verantwortlich machen. So einfach aber liegen die Verhältnisse sicher nicht. Denn, wie Leeuwen richtig betont, kann die Tatsache, daß zwar Kaninchenserum, dagegen nicht Hundeserum Atropin physikalisch bindet, nicht allein durch die Adsorption an das »kolloidale System« des Serums erklärt werden.

Zu gleichen Ergebnissen wie Leeuwen gelangte auch van der Heyde, der letzte Autor auf diesem Gebiet (1922). Er faßt die bisher bekannten Tatsachen über die Immunität der Kaninchen etwa in folgender Weise zusammen:

»Atropin wird im Blutserum von Kaninchen, Katzen und Hunden physikalisch gebunden, physiologisch unwirksam gemacht und chemisch zerstört. Die quantitativen Unterschiede zwischen den Tierarten bilden aber keinen zureichenden Grund für die Erklärung der natürlichen Immunität. Organpreßsäfte und überlebende Organe des Kaninchens zerstören Atropin vielmehr, als es bei der Katze der Fall ist; deshalb ist auch hier die Immunität eine zelluläre. Der im Serum sich abspielende Vorgang ist von fermentartiger Beschaffenheit und zerfällt in zwei Teile, in eine physikalische Bindung und eine chemische Zerstörung.« Soweit die Literatur.

Den Ausgangspunkt meiner Untersuchungen bildete die Feststellung Biberfelds, daß eine experimentell erzeugte Morphingewöhnung an Hunden durch parenterale Eiweißzufuhr unterbrochen werden kann. Es lag nahe, den Einfluß einer derartigen Behandlung auch auf akut verlaufende pharmakologische Vorgänge zu studieren. Als Typus eines solchen wählte Biberfeld die atropinzerstörende Wirkung des Kaninchenserums, das seinerzeit von Fleischmann entdeckte Phänomen, und kündigte am Schlusse seiner Mitteilung an, daß die Versuche begonnen wären. Durch seinen unerwarteten Tod im Mai 1922 wurden die Studien unterbrochen.

Als ich später diese Problemstellung neu aufnahm, suchte ich zunächst einen Einblick in den Mechanismus des Zerstörungsaktes zu erhalten und variierte dazu die Versuchsbedingungen in mannigfacher Weise. Ändert man die Menge des Serums oder Atropins, die Versuchsdauer, prüft den Einfluß der Hämolyse und den von Fermentgiften, oder vergleicht den Lipasegehalt des Kaninchenserums mit seinem Zerstörungsvermögen, so gewinnt man keinen prinzipiell neuen Gesichtspunkt zur Erklärung des Phänomens.

Indes ließ sich, die nachfolgenden Befunde kurz zusammenfassend, eine interessante Tatsache aufdecken, die vielleicht geeignet ist, den inneren Mechanismus des Entgiftungsvorganges in einem besonderen Lichte erscheinen zu lassen. Normalerweise verlieren hochwirkende Sera, wenn man sie bei 68° C kurze Zeit erhitzt, ihre entgiftenden Eigenschaften. Setzt man nun zu 2 ccm inaktivierten Serums 0,1 ccm (zwei Tropfen) des gleichen Normalserums, so gewinnt das erstere seine Zerstörungsfähigkeit wieder. Dieser Reaktivierungsvorgang ist individuell spezifisch, d. h. er ist nicht mit artgleichen oder artfremden Seren oder Organsäften, sondern nur mit dem Serum desselben Tieres auszulösen. Eingriffe in den Kaninchenorganismus, die man klinisch unter den Begriffen Proteinkörper- oder Kolloidtherapie zusammenfaßt, ändern an der Höhe der

atropinzerstörenden Kraft des Serums nur wenig. Dagegen wird durch bestimmte Reizkörper (Protargol, Terpentinöl, kolloidaler Schwefel) der innere Aufbau des Serums so verändert, daß er in inaktiviertem Zustande ebenso stark entgiftet wie im normalen.

Ehe ich auf die Versuche im einzelnen eingehe, will ich kurz die angewandte, einfache Methodik skizzieren.

2 ccm Serum, filtrierter Organsaft usw. werden mit 0,5 ccm 1%iger Atropin. sulf.-Lösung = 5 mg Atropin. sulf. und einigen Tropfen Benzol versetzt, gut umgeschüttelt und bei 37° C im Thermostaten in der Regel 24 Stunden lang sich selbst überlassen. Zur Bestimmung des chemisch unveränderten Atropins benutzte ich die von Heyde empfohlene nephelometrische Methode. Sie beruht auf der Tatsache, daß die Fällung einer Atropinlösung mit Mayer-Reagenz[1]) einen hohen Empfindlichkeitsgrad aufweist.

Die Serumansätze werden mit der dreifachen Menge absoluten Alkohols versetzt, zentrifugiert, der Alkohol abgegossen und diese Operation zweimal wiederholt. Die gesammelten Alkoholmengen werden, wenn nötig, filtriert, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und bis fast zur Trockene erneut eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird nochmals mit wenig Tropfen kalten Wassers versetzt, filtriert und das Filtrat auf 10 ccm aufgefüllt. An entsprechenden Verdünnungen wird mit Mayer-Reagenz die Trübungsgrenze bestimmt und die Menge des unveränderten Atropins errechnet. Tropin gibt diese Fällungsreaktion nicht. Die Fehlergrenze der Methode beträgt etwa 8%.

I. Über den Zerstörungsmechanismus im Kaninchenserum.

Die Basis meiner Untersuchungen bildete die Feststellung, in welchem Umfange normalerweise Blut, Serum und Plasma von Kaninchen in vitro Atropin zerstören können. Schon Fleischmann, der ja dieses Phänomen als erster beobachtet hat, wies darauf hin, daß defibriniertes Blut und Serum prinzipiell die gleiche atropinzersetzende Fähigkeit haben. Auch Organsäfte zerstören das Alkaloid, vor allem der Lebersaft. Wenn nach Cloetta Gehirnbrei gleich wirksam sein soll wie Leberbrei, so stehen seine Angaben im Widerspruch zu Clark, der sich davon nicht überzeugen konnte.

Mir kam es darauf an, an einem möglichst großen Tiermaterial eigene Erfahrungen über das Entgiftungsvermögen des Blutes und der Organe zu sammeln.

Die Kaninchen waren verschiedenster Herkunft und wurden wahllos ohne Berücksichtigung der Zucht eingekauft. Von 38 Kaninchenseren (s. Tabelle 1) zerstörten etwa 11% überhaupt nicht, 26% nur wenig, und bei den restlichen 63% schwankt die Höhe des zersetzten

1) 13,35 g Quecksilberchlorid, 50 g Jodkalium ad 1000,0 Aq. dest.

Tabelle 1.

Serum	2 ccm Serum zerstören nach 24 Stunden von 5 mg Atropin %
38 Kaninchen	0 — 0 — 0 — 0 — 14 — 14 — 17 — 21,4 — 22,2 — 25 — 25 — 25 — 25 — 35,9 — 40 — 45,4 — 50 — 50 — 50 — 50,6 — 57 — 57,7 — 59 — 59,3 — 60 — 61 — 61,2 — 62 — 62 — 62,3 — 62,4 — 65,8 — 66,5 — 66,5 — 67 — 69 — 69.

Plasma	2 ccm Plasma zerstört %	2 ccm Serum desselben Tieres zerstört %
3 Kaninchen	24,9	25
	62	57
	69,9	62,6

Blut	2 ccm Zitratblut zerstört %	2 ccm Serum desselben Tieres zerstört %
2 Kaninchen	0	0
	65,8	65,8

Tabelle 2.

Nr.	2 ccm Serum	Es zerstören von 5 mg Atropin nach 24 Std. in % 2 ccm Organfiltrate						
		Leber	Gehirn	Muskel	Niere	Lunge	Herz	Pankreas
1	62	57	0	0	50	50	57	—
2	59	53,4	6	31,6	38,3	—	—	—
3	61	61	0	24,8	—	—	—	—
4	50	40	—	—	—	—	—	—
5	50	25	—	—	—	—	—	—
6	67	62,4	—	—	—	—	—	—
7	40	14,3	—	—	—	—	—	—
8	17	—	—	—	—	—	—	17

Tabelle 3.

Nr.	2 ccm Serum zerstört von 5 mg Atrop.		2 ccm Lösung zerstört von 5 mg Atropin	
	Tierart	%	Künstliche Lösungen	%
1	Meerschweinchen	12—14	10% Albumosen-Grübler	0
2	Hund	7—7	10 » Globulin-Grübler	0
3	Rind	7—10	10 » Witte-Pepton	0
4	Pferd	0—0	Cholesterin-Aufschwemmung	0
5	Mensch	25	Lezithin-Aufschwemmung	0

Atropins zwischen 40 und 70%. Blut, Plasma und Serum entgiften in gleicher Weise das Alkaloid. Da wir nun in Bestätigung der Angaben früherer Autoren mit einer großen Variationsbreite der atropinzer-

störenden Wirkung der Kaninchensera zu rechnen haben, dürfen Schlüsse von einem Tier auf das andere nicht gezogen werden. Immer ist erst der Grundwert für jedes Tier zu ermitteln, wenn der Einfluß irgendwelcher Eingriffe auf den Ablauf des Zerstörungsmechanismus studiert werden soll.

Aus den Versuchen mit den Organsäften hebe ich in Übereinstimmung mit Cloetta hervor, daß die Leber in der Regel ebenso stark Atropin zersetzt wie das Serum. Ich betone, daß die Leber stets gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült wurde, die Niere und Lunge aber nicht. Die Zahlen für diese Organe erlauben daher keine weiteren Schlüsse. Die Zerstörungskraft anderer Tiersera ist, wie Tabelle 3 zeigt, nur gering, während künstliche Lösungen (Albumosen, Pepton usw.) das Atropin chemisch nicht angreifen können.

Wie verläuft nun der innere Mechanismus der Atropinzersetzung im Kaninchenserum? Von der Adsorption und der damit verbundenen teilweisen biologischen Entgiftung des Alkaloids sehe ich hier ab. Ich will nur auf den chemischen Prozeß näher eingehen. Dieser Vorgang wird nach Metzner von einer fermentartigen Substanz ausgelöst, und zwar handelt es sich wahrscheinlich um eine Esterspaltung des Atropins. Metzner betont, daß der bittere Geschmack, der sowohl dem Atropin wie dem Tropin eigen ist, im Serum noch nach der Zerstörung des Giftes nachweisbar bleibt. Er glaubt, die Vermutung aussprechen zu dürfen, daß die Aufspaltung zunächst nicht weiter erfolgt.

Von dem Gedanken ausgehend, ob etwa eine besondere Lipase im Kaninchenserum für die Atropinzersetzung verantwortlich zu machen ist, habe ich den Lipasegehalt mit der von Rona angegebenen stalagmometrischen Methode (Tributyrinspaltung) untersucht. Bei derselben bedeutet Abnahme der Tropfenzahl Spaltung des Tributyrins durch das Ferment. Unser Stalagmometer gab für Aqua destillata 141 Tropfen, für eine gesättigte Tributyrinlösung 211 Tropfen bei 18° C.

Tabelle 4.

Nr.	2 ccm Serum zerstören nach 24 Stunden Atropin in %	Tropfenzahl nach 3 Minuten	Tropfenzahl nach 45 Minuten	Tropfenzahl nach 90 Minuten	Abnahme der Tropfenzahl in %
1	14	206	192	181	12,1
2	35	195	175	164	15,9
3	40	203	183	160	20,8
4	40	206	183	166	19,4
5	67	200	162	154	23,0

Der Parallelismus zwischen Lipasegehalt und Entgiftungsfähigkeit des Serums, der aus Tabelle 4 ersichtlich wird, ist für das Wesen des Phänomens nicht entscheidend, da, wie sich später herausstellte, die atropinzerstörende Substanz in- und reaktivierbar ist, die Lipase des Blutes in letzter Beziehung aber nicht.

Läßt man das Serum-Atropingemisch längere Zeit im Thermostaten stehen, so ist nach 3 Tagen nicht mehr zerstört wie nach 24 Stunden. Die Reaktion läuft also bis zu einem gewissen Gleichgewichtszustand, der schon nach relativ kurzer Zeit erreicht wird.

Tabelle 5.

Von 5 mg Atropin sind in 2 ccm Serum zerstört in %	
Nach 24 Stunden = 22	Nach 65 Stunden = 25
» 24 » = 21	» 48 » = 18
» 24 » = 17	» 72 » = 17

Variiert man die Menge des Serums bei gleichem Atropinzusatz, so nimmt mit fallenden Serummengen die Zerstörungskraft ab, um bei 0,1 ccm Serum fast gleich Null zu werden. Die Verdünnung beträgt in diesem Falle 1 : 6. Nach Metzner bringt eine Verdünnung des Serums mit physiologischer Kochsalzlösung von 1 : 10 nur eine schwache Herabsetzung der entgiftenden Wirkung mit sich. Unter Umständen soll ein solches Serum sogar eine hohe Verdünnung vertragen. Da wir zur Reaktivierung in den späteren Versuchen stets 0,1 ccm Normalserum verwendeten, war die Feststellung wichtig, daß eine solche Menge hochwirksamen Serums nicht mehr in der Lage ist, 5 mg Atropin anzugreifen. Wir kommen auf diesen Punkt noch einmal zurück.

Tabelle 6.

ccm Serum zerstören von 5 mg Atropin (0,5 ccm 1%ige Lösung) in 24 Stunden in %			
2 ccm	1 ccm	0,5 ccm	0,1 ccm
25	—	—	0
45,4	40	40	10
50	—	—	5
53	—	—	0
65,8	60	40	0

Die CO_2-Spannung des Serums hat keinen Einfluß auf die Höhe des Entgiftungsvermögens, ebensowenig als KCN und As_2O_3. Es schließt

aber die Unwirksamkeit der hier benutzten Fermentgifte, und das möchte ich besonders betonen, das tatsächliche Bestehen einer fermentartigen Spaltung des Atropin nicht aus. Ist doch bekannt, daß Fermentgifte vorzugsweise bestimmte Enzyme schädigen können, wie z. B. KCN die Katalase des Blutes. Neuerdings unterscheidet Rona und seine Mitarbeiter Blutlipasen verschiedener Provenienz, die sich Giften gegenüber, Chinin und Atoxyl, verschieden resistent verhalten.

Ich erwähne noch, daß hämolytisches Serum (Saponin, Aqua destillata) die gleiche Zerstörungskraft besitzt, wie das entsprechende Zitratblut.

Wir kommen nun zu meinem wichtigen Befunde, der für die weiteren Untersuchungen richtunggebend geworden ist. Schon Metzner und Schinz hatten darauf hingewiesen, daß die Kaninchensera durch Erhitzen auf 55° C an ihrer atropinzersetzenden Wirksamkeit mehr oder weniger erheblich einbüßen; ich habe diese Tatsache vollauf bestätigen können.

In der Regel wurden die Sera kurze Zeit bei 68° oder $1/2$ Stunde lang bei 56° C inaktiviert. Setzt man nun zwei Tropfen nativen Serums zu inaktiviertem hinzu, so gewinnt dieses seine frühere Zerstörungskraft wieder, wie beifolgende Tabelle 7 zeigt.

Tabelle 7.

Nr.	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviertes Serum
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	14	0	14
6	25	0	25
7	25	0	25
8	25	0	25
9	25	0	20
10	35,9	0	34
11	40	0	40
12	50	0	50
13	50	0	50
14	50	0	57
15	50,6	0	48
16	56	0	—
17	57	0	40
18	57,7	0	—

Nr.	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviertes Serum
19	58,6	0	40
20	59	6,3	56
21	59	18	54,3
22	59,3	18,7	62
23	60	15	—
24	61,2	6	62
25	62	15	50
26	62	0	—
27	62,3	19	50
28	62,4	0	62,4
29	66,5	25	62,4
30	66,5	25	63
31	67	25	63
32	69	31,7	62
33	69	30	62,5

Dieses Ergebnis drängt zu der Annahme, daß das atropinentgiftende Agens aus zwei Substanzen besteht, einer thermolabilen und einer thermostabilen. In Analogie zu dem Komplement, das ja auch hitzeunbeständig ist, suchte ich zu erfahren, ob dieser noch fragliche thermolabile Körper allgemein in der Tierwelt verbreitet ist. Dies ist nicht der Fall.

Mit artfremden Seren (Hund, Rind, Meerschweinchen, Mensch) oder künstlichen Lösungen (Globulin, Pepton und anderen) ist eine Reaktivierung nicht zu erzielen. Selbst arteigene Sera, mögen sie nun eine hohe entgiftende Kraft haben oder nicht, können ein anderes inaktiviertes Kaninchenserum nicht reaktivieren. Nur das Eigenserum hat diese Fähigkeit. Wie verhalten sich nun artfremde und arteigene Organsäfte dazu?

Wiederum fielen die Versuche negativ aus. Die Organsäfte bleiben wirkungslos, trotzdem sie selbst manchmal ein hohes Zerstörungvermögen aufwiesen.

Die Tabellen 8 und 9 geben das untersuchte Material wieder.

Ehe wir versuchen, dieses Phänomen zu deuten, wird zu entscheiden sein, ob nicht etwa die zwei Tropfen nativen Eigenserums im inaktivierten die wiedergefundene atropinzerstörende Kraft vortäuschen. Darauf ist folgendes zu erwidern:

Ich habe zeigen können, daß 0,1 ccm wirksames Serum 5 mg Atropin (1/2 ccm einer 1%igen Lösung) nicht angreift in einer Verdünnung von 1 : 6. Im Reaktivierungsansatz aber werden die 0,1 ccm

Tabelle 8.

Nr.	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden							
	normales Serum	inaktiviertes Serum	inaktiviertes Kaninchenserum reaktiviert mit					
			Eigenserum	fremdem Kaninchenserum	Rinderserum	Meerschweinchenserum	Menschenserum	Hundeserum
1	25	0	20	17 (35)	0 (7)	—	—	—
2	50	0	57	0 (25)	—	—	—	—
3	57	0	40	14 (35)	14 (7)	0 (12)	0 (25)	—
4	58,6	0	40	0 (0)	—	—	—	—
5	60	15	62	39 (50)	—	—	—	—
6	62	0	50	0 (25)	—	—	—	—
7	62,4	0	50	0 (35)	0 (7)	—	—	—
8	66,5	25	62,4	25 (14)	—	—	—	25 (7)
9	67	25	64	25 (40)	—	—	—	—

Die Zahlen in den Klammern bedeuten das Zerstörungsvermögen für je 2 ccm native Serummenge.

Tabelle 9.

Nr.	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden								
	normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviert mit Säften desselben Tieres						
			Serum	Leber	Muskel	Gehirn	Herz	Lunge	Niere
1	62	24,9	50	20 (57)	24,9 (0)	24,9 (0)	24,9 (57)	24,9 (50)	24,9 (50)

Nr.	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden							
	normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviert mit					
			Eigenserum	Eigenleber	fremder Kaninchenleber	fremder Kaninchenleber	Schweineleber	Pferdeleber
2	67	25	63	40 (62,4)	40 (70)	25 (40)	25 (25)	25 (25)

Die Zahlen in den Klammern bedeuten das Zerstörungsvermögen für 2 ccm Organsaft.

Serum noch weiter verdünnt, etwa im Verhältnis von 1 : 25. Ferner sprechen auch die Ergebnisse, daß es nicht gelingt, mit hochwirkenden Seren anderer Kaninchen das Reaktivierungsphänomen zu erzeugen, gegen die Möglichkeit, daß die fermentative Kraft in den zwei Tropfen nativen Serums enthalten ist. Fügt man zu artfremden, inaktivierten Seren von Hunden, Meerschweinchen und anderen Tieren eine geringe Menge wirksamen Kaninchenserums hinzu, so wird an der Zerstörungsunfähigkeit ersterer nichts geändert.

Den eventuellen Einwand, daß Bakterien im Spiele wären, habe ich auf indirektem Wege zu widerlegen gesucht, indem ich Parallelproben mit und ohne Antiseptika ansetzte, die in ihrem Effekt keine Differenzen boten.

Wir müssen also zur Deutung dieser Beobachtung annehmen, daß das atropinentgiftende Agens im Kaninchenserum sich aus zwei Körpern zusammensetzt, von denen der eine thermostabil, der andere thermolabil und individuell spezifisch ist.

In der Immunitätslehre finden sich hierfür gewisse Analogien. Ich erinnere nur an die Autolysine und Autopräzipitine. Ehrlich hat das Vorhandensein von Autolysinen geleugnet, weil ihm ihre immunisatorische Erzeugung nicht gelang. Doch ist ihre Existenz unter pathologischen Bedingungen vielleicht möglich. So haben Landsteiner, Donath und Bürger bei der paroxysmalen Hämoglobinurie autohämolytische Substanzen im Blut nachgewiesen. Nach Ascoli und Klein kommen auch Autopräzipitine im normalen Blutserum vor. Diese Lysine und Präzipitine sind ja bekanntermaßen komplex gebaut, bestehend aus dem Komplement (thermolabil) und dem Ambozeptor (thermostabil). Ich möchte nun diese Begriffe auf unser Reaktivierungsphänomen nicht übertragen, sondern nur auf analoge Befunde der Bakteriologen hingewiesen haben.

Der fermentartige Charakter der Atropinzerstörung im Serum scheint mir wahrscheinlicher, und dann würde man die beiden, natürlich noch hypothetischen Körper als Pro- und Koferment aufzufassen haben.

Sodann habe ich mich gefragt, ob eine Fraktionierung des reaktivierten Körpers möglich ist. Es wurden die Sera mit Alkohol und Äther behandelt und die Extrakte und Rückstände zur Reaktivierung benutzt.

Tabelle 10.

Nr.	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden						
	normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviert mit Serum desselben Tieres: Serum	Alkoholfällung	Alkoholextrakt	Ätherextrakt	Serum ausgeäthert
1	25	0	25	0	0	14	14
2	50	0	50	—	—	—	40
3	50,6	0	48	5	5	0	25

Nur dem ausgeätherten Eigenserum ist eine gewisse Reaktivierungsfähigkeit zuzusprechen. Der fragliche Körper scheint demnach kein Lipoid zu sein und wird durch Behandeln mit Alkohol zerstört.

Zum Schluß sei noch bemerkt, daß das Kaninchenserum auch einen weiteren Alkaloidester, das Kokain, in Dosen von 5 mg vollkommen zerstört. Doch ist es in dieser Richtung gegen die Inaktivierung resistenter.

II. Das Reaktivierungsphänomen und die unspezifische Reizbehandlung.

Der Einfluß einer unspezifischen Reizbehandlung auf den Ablauf pharmakologischer Vorgänge ist in letzter Zeit wiederholt studiert worden. Ich erwähnte bereits die Mitteilung Biberfelds, daß eine experimentell erzeugte Morphingewöhnung am Hund durch parenterale Eiweißzufuhr für einige Tage unterbrochen werden kann. Nach Starkenstein sind mit Milch vorbehandelte Tiere schneller mit Phenol zu vergiften als normale, während sie gegenüber Strychnin eine erhöhte Resistenz aufweisen. Schließlich teilten Freund und Gottlieb jüngst mit, daß Kaninchen, denen Caseosan parenteral appliziert war, eine gesteigerte Empfindlichkeit für Adrenalin besitzen. Ähnliches konstatierten sie hinsichtlich des Pilokarpineffektes an Hunden.

Kurz, es sind eine Reihe von Tatsachen bekannt, die eine »Umstimmung« des Organismus an Hand pharmakologischer Reaktionen illustrieren. Bei meinen Untersuchungen ging ich von der Fragestellung aus, ob es gelingt, durch eine unspezifische Reizbehandlung die atropinzerstörende Kraft des Kaninchenserums in irgendeiner Weise zu ändern. Daß man durch derartige Eingriffe Umstellungen im physikalischen und chemischen Aufbau des Blutes erzwingen kann, ist ja vielfach gezeigt worden. Ich erinnere nur, ohne an dieser Stelle im einzelnen auf die Literatur einzugehen, an Verschiebungen des Albumin- und Globulinanteils, an die Erhöhung des Dispersitätsgrades und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und anderes mehr.

Die Versuche wurden in der Regel so angesetzt, daß zuerst der Grundwert der Entgiftungsfähigkeit des Serums bestimmt wurde. Nachdem den Tieren dann verschiedene Reizkörper subkutan injiziert waren, wurde in wechselnden Zeiträumen von 3—8 Tagen erneut das Serum untersucht und dabei stets auf den In- und Reaktivierungsvorgang geachtet. Zu jeder Bestimmung wurden dem Kaninchen etwa 15 ccm Blut aus der Carotis entnommen und anschließend 20 ccm physiologische Kochsalzlösung subkutan nachinjiziert.

Eine öftere Blutentnahme ändert sowohl die Höhe der atropinzerstörenden Kraft wie auch das Reaktivierungsphänomen nicht. Gleich erfolglos blieb eine Vorbehandlung des Tieres mit Milch, artfremdem Serum, Gelatine und eine Fiebererzeugung, wie Tabelle 11 zeigt.

Tabelle 11.

Nr.	Gewicht in g	Reizbehandlung	Blutentnahme nach Tagen	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden		
				normales Serum	inaktiviertes Serum	mit Eigenserum reaktiviertes Serum
1	1800	Aderlaß	1	59,3	18,7	54,3
			6	62,6	24,9	57
2	2000	Milch 2 × 20 ccm am 1. und 2. Tag	1	69	31,7	62,5
		Rinderserum 20 ccm am 7. Tag	7	68,5	38,5	66
			10	57	25	58
3	1600	Gelatine, 20 ccm 10%ige Lösung	1	14	0	14
			4	14	0	14
4	1800	Fieber, 20 ccm Heuinfus	Normal	0	0	0
			Fiebertag 39,0—40,7°	0	0	0

Spritzt man dagegen den Tieren kolloidalen Schwefel, Protargol, Terpentinöl oder setzt eine starke Verschorfung der Rückenmuskulatur mit dem Thermokauter, so findet man nach einigen Tagen, daß das inaktivierte Serum dieser Tiere ebensoviel zerstört wie das normale.

Eine Ausnahme machte nur das Collaurin, das wir im Gegensatz zu den anderen Reizkörpern intravenös injizierten.

Tabelle 12.

Nr.	Gewicht in g	Reizbehandlung	Blutentnahme nach Tagen	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden		
				normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviertes Serum
1	1400	Sulfidal (Heyden), 0,25 g	2	49,9	14,3	—
			6	40	34	40
			8	—	0	30
2	1800	» » 0,25 »	1	38	18,7	35
			7	25	25	25
			9	33,5	19,5	33,5
3	1500	» » 0,25 »	1	35,9	0	34
			5	25	25	25
			9	25	0	25
4	2000	» » 0,25 »	1	62	15	62
			4	57,7	25	50
			6	66	40	60

Nr.	Gewicht in g	Reizbehandlung	Blutentnahme nach Tagen	Es zerstören von 5 mg Atropin in % nach 24 Stunden		
				normales Serum	inaktiviertes Serum	reaktiviertes Serum
5	1500	Verschorfung der Rükkenmuskulatur	2	18,7	18,7	—
			7	24,9	24,9	24,9
			9	28	30	30
6	1160	Verschorfung der Rükkenmuskulatur	1	66,5	25	62,5
			4	62,4	25	62,4
7	1860	Verschorfung der Rükkenmuskulatur	2	40	40	—
			6	30	34	34
8	1860	Terpentinöl, 0,25 ccm	1	25	0	25
			3	40	50	40
			8	50	50	50
9	1200	» 0,25 »	1	40	0	40
			4	40	40	40
10	1700	Protargol, 10 ccm ½%ige Lösung	1	25	0	30
			4	40	40	50
11	2400	Collaurin (Heyden), 1:20000 5 ccm intravenös	1	50	0	50
			3	45,4	0	40
			7	58,6	0	50

Diese Befunde stehen scheinbar in einem gewissen Widerspruch zu den auf S. 246 mitgeteilten Ergebnissen. Dort hatte ich gesagt, daß das entgiftende Agens sich aus einem hitzebeständigen und einem hitzeunbeständigen Körper zusammensetzt, und hier zerstören Sera trotz Erhitzung auf 68° C wie Normalsera. Wir müssen aber darin den Ausdruck einer Serumänderung sehen, die durch die unspezifische Reizbehandlung hervorgerufen ist. Auf nähere theoretische Einzelheiten, etwa die Annahme, daß der thermolabile Körper in einen thermostabilen von gleicher Wirkung übergegangen wäre oder ähnliches, will ich verzichten. Solche theoretische Vorstellungen sind vorerst als zuweitgehend abzulehnen, und ich möchte mich nur auf die Wiedergabe des beobachteten Tatsachenmaterials beschränken.

Eine ähnliche Beobachtung, daß bestimmte Gruppen von Reizkörpern sich besonders wirkungsvoll zeigen, hat jüngst Bechhold mitgeteilt. Es gelang ihm mit Kollargol u. a. experimentell erzeugte akute Infektionskrankheiten an Mäusen zu heilen.

Schließlich aber weisen die Versuche noch darauf hin, daß der Wirkungsmechanismus der einzelnen Reizkörper, somit auch der kli-

nisch beobachtete therapeutische Effekt, durchaus nicht in einheitlicher Weise erklärt werden darf.

Literatur.

1. Ascoli-Klein, zit. nach Kraus-Levaditi, Handbuch der Immunitätsforschung. Jena 1909, Bd. 2, S. 902. — 2. Bechhold, Münch. med. Wochenschrift 1922, Nr. 41. — 3. Biberfeld, Biochem. Zeitschr. 1921, Nr. 122, S. 260. — 4. Bürger, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1912, Bd. 10, S. 191. — 5. Clark, Brit. med. journ. 1912, 26. Okt., Nr. 2704. — 6. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Supplbd. 119; 1911, Bd. 64, S. 426. — 7. Dixon und Hamill, Journ. of physiol. 1909, Bd. 38, S. 314. Dixon und Ransom, Ergebnisse der Physiol. Bd. 12, S. 773. — 8. Freund und Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 92. — 9. Fleischmann, Ebenda 1910, Bd. 62, S. 518. Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 77, S. 145. — 10. Heffter, Biochem. Zeitschr. 1912, Nr. 40, S. 36 und 48. — 11. van der Heyde, Arch. néederland. d. physiol. de l'homme et des animaux 1922. — 12. van Leeuwen und Zeynder, Proceedings Bd. 23, Nr. 4. — 13. Landsteiner und Donath, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 36. Zeitschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 58. Zentralbl. f. Bakteriol. 1907, 1. Abtlg., Origbd. 45. — 14. Metzner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 110; Bd. 69, S. 272. — 15. Schinz, Ebenda 1917, Bd. 81, S. 193. — 16. Starkenstein, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 205. — 17. Rona, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 48. Bioch. Zeitschr. 1922, Nr. 130, S. 225.

XVII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Graz.

Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Wärmeregulation des Meerschweinchens.

Von

Hermann Pfeiffer.

(Zum Teil nach gemeinsamen Versuchen mit Dr. O. Begusch.)

(Eingegangen am 3. II. 1923.)

Die Mitteilungen von G. Cori (1) und P. Schenk (2) in diesem Archiv, sowie jene von L. Képinow und A. Lanzenberg (3) veranlassen mich, auszugsweise Versuche mitzuteilen, die zum Teil in Gemeinschaft mit O. Begusch von anderen Gesichtspunkten aus vor Jahresfrist am Meerschweinchen unternommen wurden und die eine Bestätigung der von den Verfassern gemachten Ergebnisse enthalten.

Ich hatte nachgewiesen (4), daß es im anaphylaktischen Shock, bei schweren Verbrühungen, bei der Hämolysinvergiftung, Lichtschädigung, bei der Urämie usf. infolge einer Lähmung der zentralen Wärmeregulation bei kleinen Tieren zu schwerer und bezeichnender Unterkühlung kommt, ja daß diese bei der weißen Maus sogar einen sehr wesentlichen Anteil am tödlichen Ausgange der Erkrankung haben kann. G. Cori konnte zeigen, daß an kongenitalem Myxödem erkrankte Kinder und ihrer Schilddrüse beraubte Kaninchen bei Wärmeentziehung sich tiefer unterkühlen und erst nach längerer Zeit wieder die natürliche Körperwärme erreichen als Schilddrüsengesunde. Es lag die Frage nahe, wie durch den Schilddrüsenverlust die Temperaturkurve und der Krankheitsverlauf derart erkrankter Tiere beeinflußt werde. Um diese Frage zu lösen, mußte zuerst der Einfluß der Thyreoidektomie auf passive Unterkühlung durch Wärmeentziehung bei unseren Versuchstieren — durchaus Meerschweinchen — geprüft

werden. Der Eingriff wurde mit dem Brennstifte gemacht, die Schilddrüse vollständig zerstört, beiderseits das Epithelkörperchen III aber, welches bei diesen Tieren im Verlaufe der Halsschlagader fern von der Schilddrüse liegt, erhalten. Erscheinungen von Tetanie in irgendeiner Form wurden nie beobachtet. Es ergab sich in zahlreichen übereinstimmenden Versuchen das Folgende:

1. Wurden die Tiere etwa 1—2 Wochen nach vollständiger Zerstörung der Schilddrüse im Wasserbade von 7° unterkühlt, so sank ihre Körperwärme viel schneller und tiefer (4—6° Unterschied) ab, als bei den unter genau denselben Versuchsbedingungen behandelten Schilddrüsengesunden. Bei diesen Tieren war zu gleicher Zeit mit den anderen die Schilddrüse aufgesucht, aber nicht entfernt worden. Bei Zimmertemperatur gehalten, erholten sich die Erstgenannten viel langsamer von ihrer tiefen Unterkühlung, ja manche gingen unter einem unaufhaltsamen weiteren Absturz ihrer Körperwärme zugrunde.

2. Dasselbe beobachteten wir bei jenen Unterkühlungen, die regelmäßig auf dem Spannbrette eintreten, wobei aufs peinlichste dafür gesorgt wurde, daß die Vergleichstiere nicht etwa durch ein verschieden starkes Anspannen der Fesseln verschieden stark geschädigt wurden. Hierbei kann es sich nicht um einen Wärmeverlust allein durch die aufgezwungene Rückenlage handeln. Das ergab sich aus Vergleichsversuchen, in denen die Tiere in Bauchlage gefesselt gehalten, der Bauch zugleich durch Zellstoffwatte vor Wärmeverlusten geschützt worden war. Auch unter solchen Verhältnissen unterkühlen sich schilddrüsengesunde Tiere, schilddrüsenlose jedoch tiefer und länger als diese.

3. Einige schilddrüsenlose Tiere erwiesen sich auch auf intraperitoneal eingespritzte Aspiringaben, welche die Körperwärme des schilddrüsengesunden Tieres nicht nennenswert herabdrückten, insofern als empfindlicher, als sie mit Temperaturabnahmen bis zu 4° sich unterkühlten und erst nach etwa 9 Stunden die Ausgangstemperatur wieder erreichten.

4. Bei passivem Überhitzen der Tiere im Wärmeschranke verhielten sich zu jeder Zeit nach der Operation die beiden Versuchsgruppen gleich.

5. Wurde mit denselben Tieren nach längerer Zeit, etwa 6 Wochen bis 2 Monaten nach dem Schilddrüsenverlust der Versuch wiederholt, so war nur mehr bei einzelnen und auch bei diesen nur ein geringer Unterschied wahrzunehmen. Die Mehrzahl verhielt sich ebenso wie die Vergleichstiere. Das Wärmeregulierungsvermögen war also wieder zurückgekehrt.

Wir können somit die Angaben von G. Cori und P. Schenk bestätigen. F. Hildebrandt (5) hat aus negativen Stoffwechselversuchen an völlig thyreoidektomierten Ratten keinen Anhaltspunkt dafür gewinnen können, daß die chemische Wärmeregulation an das Vorhandensein der Schilddrüse geknüpft ist. Ich möchte darauf hinweisen, daß damit ein Beweis gegen die Bedeutung der Schilddrüse für den chemischen Wärmehaushalt nicht erblickt werden kann. Da bei diesen Tieren nach den Untersuchungen von P. Erdheim (6) und eigenen mit O. Mayer (7) das Epithelkörperchen III nicht zur Entwicklung kommt, Epithelkörperchen IV jedoch immer im oberen Schilddrüsenpole eingebettet liegt, wurde hier eine fast völlige Thyreo-Parathyreoidektomie ausgeführt. Somit mußte der Stoffwechsel der Tiere von zwei Richtungen her gegensinnig beeinflußt worden sein. Folglich dürfen aus diesen Versuchen allein Schlußfolgerungen über die Bedeutung der Schilddrüse nicht gezogen werden. Daß der Verfasser über das Auftreten tetanischer Erscheinungen bei seinen Versuchstieren nichts berichtet, ergibt sich aus der durchaus chronischen und leicht verlaufenden Tetanie dieser Tierart, die nur bei genauester und lange dauernder Beobachtung erkannt werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen ferner die weitere Annahme von P. Schenk (2), daß außer durch die Schilddrüse auch noch auf anderem Wege der chemische Teil des Wärmehaushaltes geregelt wird. Das lehrt die unter 5. mitgeteilte Beobachtung, aus der sich ergibt, daß bei manchem unserer Tiere nach einer anfänglichen Störung die Wärmeregulation zu einem späteren Zeitpunkte wieder hergestellt wurde. Es empfiehlt sich, diesem Umstande bei weiteren Untersuchungen über den Wärmehaushalt schilddrüsenloser Tiere auch anderer Art Rechnung zu tragen. Es mag sein, daß bei dem einen Spätversuche von E. Grafe und E. v. Redwitz (8) am Stoffwechsel eines schilddrüsenlosen Hundes 8 Wochen nach dem Schilddrüsenverlust diese Dinge eine Rolle gespielt haben.

Aus Tiermangel wurde der Einfluß der Thyreoidektomie auf die eingangs erwähnten Erkrankungen bisher nur für den Fall des anaphylaktischen Shockes des Meerschweinchens geprüft. Wir hatten nach der leichteren Unterkühlbarkeit schilddrüsenloser Tiere erwartet, daß diese auch hier schwerer erkranken. Es zeigte sich aber in Übereinstimmung zu den mittlerweile erschienenen Angaben von Képinow, daß Tiere, die vor der Sensibilisierung operiert worden waren, im Gegensatze zu den Schilddrüsengesunden und tödlich erkrankten Kontrollen bei der Reinjektion nur ganz schwach geschädigt wurden und überlebten. Ob diese unverkennbare und

auch von uns unabhängig festgestellte Schutzwirkung des Schilddrüsenverlustes im Sinne Képinows durch einen Mangel an anaphylaktischem Antikörper zustande kommt, darüber müssen weitere Versuche belehren.

Literatur.

1. G. Cori, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 40. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25, S. 150. Dieses Archiv 1922, Bd. 95, Hft. 5/6, S. 378. — 2. P. Schenk, Ebenda 1922, S. 1. — 3. L. Képinow und Lanzenberg, Compt. rend. de la soc. biol. 1922, Bd. 86, S. 206 und 906; Bd. 87, S. 494. — 4. Das nähere Schrifttum siehe H. Pfeiffer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, S. 46. — 5. F. Hildebrandt, Dieses Archiv 1921, Bd. 90, S. 330. — 6. P. Erdheim, Zieglers Beiträge 1903, Bd. 33, S. 158; 1907, Bd. 35, S. 366. Zeitschr. f. Heilkunde 1901, Bd. 25. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1906. — 7. H. Pfeiffer und O. Mayer, Ebenda 1907, Bd. 18, S. 377. — 8. E. Grafe und E. v. Redwitz, Hoppe-Seylers Zeitschr. 1922, Bd. 119, S. 125.

XVIII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über den Einfluß des Pyramidons auf den Stoffwechsel.

Von

Hans Geßler.

(Eingegangen am 8. II. 1923.)

Veranlassung zu den folgenden Versuchen gaben Erfahrungen am Krankenbett; sie zeigten immer wieder, daß bei manchen Kranken eine chemisch-antipyretische Therapie von großem Nutzen sein kann, und machten den Wunsch rege, genaueres über die Art der Wirkung der Antipyretika zu erfahren, als die spärlichen Versuche am Menschen und die sich vielfach wiedersprechen Tierversuche dartun.

Entfieberung kann auf zwei Wegen erfolgen: durch Vermehrung der Wärmeabgabe oder durch Verminderung der Wärmebildung oder schließlich durch Kombination beider.

Die Entfieberung im kalten Bad ist eine Folge der vermehrten Wärmeabgabe; die Wirkung auf die Wärmebildung ist zwar mit modernen Methoden nicht untersucht, aber aus den Versuchen von Liebermeister (1) geht mit Sicherheit hervor, daß regulatorisch eine Vermehrung der Wärmebildung eintritt, was für die Therapie wenig erwünscht ist. Die Deckung des erhöhten Energiebedarfs ist bei der Appetitlosigkeit der meisten Fiebernden sowieso meist unmöglich, so daß eine Therapie, die dieses Mißverhältnis noch verschärft, vom Standpunkt des Energiehaushalts entschieden Bedenken erwecken muß.

Die Versuche von Riethus (2), die sich mit derselben Frage beschäftigen, sind 1/2 Stunde nach dem Bad angestellt und geben deshalb keine genügende Auskunft über die Vorgänge während des Bads, zudem sind sie zu wenig zahlreich, um etwas Sicheres aus ihnen abzuleiten.

Ziemlich unklar liegen die Dinge bei der chemischen Antipyrese. Wenn wir von der Salizylsäure absehen, unterscheidet die Pharmakologie (3) nach der Wirkungsweise zwei Gruppen: die des Chinins und die des Antipyrins.

Beim Chinin besteht Übereinstimmung darüber, daß es schon beim Gesunden und mehr noch beim Fiebernden die Wärmebildung einschränkt und dadurch entfiebernd wirkt.

Vom Antipyrin wird allgemein angenommen, daß es beim Gesunden die Wärmebildung nicht beeinflußt oder höchstens geringfügig herabsetzt. Strittig sind dagegen die Wirkungen im Fieber.

Maßgebend für die herrschende Ansicht sind die Versuche von Gottlieb (4) an Kaninchen nach Wärmestich. Gottlieb benutzte ein Rubnersches Luftkalorimeter, bei dem die genaue Bestimmung der durch Wasserverdampfung gebundenen Wärmemengen nicht möglich war. Er fand nun, daß Tiere, die infolge eines Gehirnstichs erhöhte Körpertemperatur hatten, auf Antipyrin mit einer sehr starken Erhöhung der Wärmeabgabe reagierten, während die Temperatur nicht in dem Maße abfiel, wie es nach der starken Wärmeabgabe zu erwarten war. Infolgedessen schließt Gottlieb, daß der Wärmeverlust durch eine regulatorische Erhöhung der Wärmebildung zum Teil kompensiert werde — analog den Verhältnissen im kalten Bad. Wir hätten also als Erfolg des Antipyringebrauchs wieder die unerwünschte Vermehrung der Wärmebildung.

Stühlinger (5) hat mit einem Rubnerschen Kalorimeter mit Wassermantel, das auch die Bestimmung der Verdampfungswärme gestattete, ähnliche Versuche bei infektiös fiebernden Kaninchen und Meerschweinchen gemacht. Auch er findet bei Kaninchen mehrfach eine Erhöhung der Wärmebildung, viel häufiger aber eine deutliche Abnahme. Und bei den Meerschweinchen ist die Wärmebildung in fast allen Versuchen herabgesetzt.

Die einzigen methodisch brauchbaren Versuche am Menschen stammen von Liepelt (6) und Riethus (2).

Liepelt stellte am Gesunden eine ganz geringe Abnahme der Wärmebildung fest.

Riethus konnte in seinen wenig zahlreichen Versuchen an Kranken mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat nie eine Vermehrung, sondern immer eine wenn auch teilweise geringe Herabsetzung der Wärmebildung nach Antipyrin nachweisen.

Löwi (7) hat nun durch folgenden Gedankengang eine Übereinstimmung der Riethusschen Versuche mit denen von Gottlieb zu konstruieren gesucht. Aus den Versuchen von Liepelt geht hervor,

daß Antipyrin die Atmungsgröße herabsetzt. Jeder Vermehrung der Atmungsgröße entspricht nun ganz allgemein eine Vermehrung der Wärmebildung und es ist nach Löwi anzunehmen, daß einer Verminderung der Atmungsgröße auch eine Verminderung der Wärmebildung entspricht. Löwi schließt nun so: Die Verringerung der Atmungsgröße bei Liepelt mußte in seinen und in Riethus Versuchen eine entsprechende Verminderung der Wärmebildung zur Folge haben. Die beobachtete Verminderung der Wärmebildung ist aber viel geringer, als zu erwarten wäre, also bewirkt das Antipyrin — entsprechend den Versuchen von Gottlieb — auch am Menschen eine regulatorische Vermehrung der Wärmebildung, die nur durch die Verkleinerung der Atmungsgröße überkompensiert wird.

Es schien uns nötig, an die Stelle derartiger Berechnungen exakte Beobachtungen zu setzen und festzustellen, wie sich beim fiebernden Menschen die Wärmebildung unter dem Einfluß von Körpern der Antipyringruppe verhält. Denn es ist für den Kranken nicht gleichgültig, ob die Darreichung der Antipyretika zu einer Vermehrung des Energieverbrauchs — also zu einem weiteren Zerfall von kostbarem Zellenmaterial — führt oder zu einer Einschränkung der Wärmebildung — also zu einer gerade im Fieber so erwünschten Ersparnis. Eine genauere Kenntnis dieser Verhältnisse ist aber umso notwendiger, als alle modernen Antipyretika zur Antipyringruppe gehören.

Wir haben außer dem Gesamtumsatz in einigen Fällen die Stickstoffbilanz festgestellt, worauf später im Zusammenhang eingegangen werden soll. Ferner erwies es sich im Lauf der Untersuchungen als nötig, auch dem Wasser- und Salzwechsel einige Aufmerksamkeit zu widmen. Auch davon wird später die Rede sein.

Bei der Auswahl unserer Kranken waren wir auf solche angewiesen, bei denen auf Grund des Krankheitsbefundes ein länger dauerndes gleichmäßiges Fieber zu erwarten war. Dafür kamen in Betracht Typhus und Tuberkulose. Schwere Typhuskranke während der Continua mußten aber deshalb ausscheiden, weil die dabei meist bestehende Benommenheit die notwendige wenn auch geringe aktive Mitwirkung bei den Respirationsversuchen — Einnahme des Medikaments — unmöglich machte. Das Stadium der steilen Kurven eignet sich aber wegen der wechselnden Intensität der Verbrennnngen nicht gut. So blieben im wesentlichen Kranke mit Tuberkulose, die sich auch als sehr geeignet erwiesen. Wir wählten vorzugsweise Kranke mit ziemlich ausgedehnten Veränderungen, bei denen eine längere Beobachtung einen gleichmäßigen Fieberverlauf ergeben hatte.

Wir untersuchten nur die Einwirkung des Pyramidons, weil wir damit die größte praktische Erfahrung hatten und demnach die Dosierung keine Schwierigkeiten machte. Die Darreichung geschah so, daß wir nach

dem Vorgang von Moritz die Gesamtmenge in kleinen Dosen von 0,1—0,2 gleichmäßig auf den ganzen Tag verteilten. Das hat den großen Vorteil, daß die Kranken die ganze Zeit unter gleichmäßiger Wirkung stehen und daß eine Überdosierung vermieden wird. Kumulation ist ja nicht zu befürchten. In der Gesamtmenge hielten wir uns in der Nähe der Tagesmaximaldosis, die zweifellos recht niedrig angesetzt ist. Auf diese Weise hatten wir ganz dieselben Verhältnisse wie bei der praktischen Verwendung. Es gelang fast immer, die Kranken auf diese Weise völlig fieberfrei zu halten.

Methodik.

Die Respirationsversuche wurden mit dem von Grafe (8) gebauten Respirationsapparat der Klinik ausgeführt. Der einzelne Versuch dauerte 4—5, einige Male nur $3^3/_4$ Stunden. Immer hatten die Kranken mindestens 12 Stunden vorher die letzte eiweißarme Mahlzeit eingenommen. Der Grundumsatz wurde vor Verabreichung von Pyramidon nach Möglichkeit 2—3 mal festgestellt, dann während des Pyramidongebrauchs 2 mal und vielfach einige Tage später nochmals ohne Pyramidon. In einigen Versuchen konnte aus äußeren Gründen nur je eine Bestimmung ohne und mit Pyramidon gemacht werden.

Bei der größeren Anzahl begnügten wir uns mit Respirationsversuchen, bei einigen wurde eine genauere Bilanz aufgestellt. Zu diesem Zweck wurden die Nahrungsmittel vor Beginn des Versuchs in größerer Menge bereitgestellt und in der Berthelotschen Bombe auf den Energiegehalt sowie nach Kjeldahl auf den N-Gehalt untersucht. Jeden Tag wurde die Menge genau abgewogen und von einer besonders erfahrenen Schwester besonders zubereitet. Diese Schwester hatte auch darüber zu wachen, daß alles aufgegessen und daß keine Lebensmittel nebenbei verzehrt wurden. Um dies zu verhindern, haben wir die Kranken außerdem abgesondert.

Auf diese Weise war es möglich, den Kranken bei geringer Abwechslung im Rohmaterial doch eine nicht zu eintönige Kost zu bieten, die auch längere Zeit im ganzen gern genommen wurde.

Wir verwendeten: Brot, nach Rezept alle 3 Tage besonders zubereitet; mehrfache Stichproben ergaben recht genaue Übereinstimmung im N- und Kaloriengehalt. Weiter Trockenmilch (nach Krause), die sich infolge ihrer gleichmäßigen Zusammensetzung als recht geeignet erwies. Ferner Schmalz, Zucker, Kakao, Eier, Schinken (möglichst fettfrei, grundsätzlich von einem Stück), Kartoffeln und dazu abwechselnd Reis, Gries, Nudeln oder Mehl.

Es wurde darauf geachtet, daß der N-Gehalt gar nicht und der Energiegehalt möglichst wenig schwankte.

Harn und Stuhl wurden in der üblichen Weise gesammelt und nach Kjeldahl auf N untersucht.

N-Gleichgewicht war am Gesunden meist am 4. Tage erreicht, 2 bis 3 Tage später wurde mit einer 4 tägigen Pyramidonperiode begonnen, daran schloß sich eine 3—5 tägige Nachperiode.

Aus den Ergebnissen der Gasanalyse wurde nach Zuntz (9) mit Hilfe des respiratorischen Quotienten die Größe der Kalorienproduktion

in 24 Stunden berechnet (Grundumsatz). Die Berechnung auf 1 kg Körpergewicht bzw. auf 1 qm Oberfläche nach Du Bois (10) ist für unsere Versuche von geringerem Wert, da es sich herausstellte, daß das Körpergewicht bei Einnahme von Pyramidon fast immer deutlich anstieg und so derartige Durchschnittsberechnungen stark verfälscht werden. Da die Versuche in der Regel in ganz kurzen Abständen aufeinander folgten, gibt ein Vergleich der Gesamt-Kalorienproduktion auch bei fieberhaften Kranken ein ziemlich einwandfreies Bild.

Der N-Gehalt des Harns wurde bei den Versuchen, bei denen eine N-Bilanz aufgestellt wurde, zur Berechnung der Wärmebildung herangezogen; bei den anderen nur zum Teil, da die während eines 4 stündigen Versuchs im Harn ausgeschiedenen N-Mengen doch keinesfalls ein genaues Bild des tatsächlichen N-Umsatzes geben können.

Um die absolute Größe der Wärmebildung zu beurteilen und um bei Fiebernden den Grad der Stoffwechselsteigerung gegenüber der Norm zu berechnen, wären Vergleichsuntersuchungen im Zustand der Gesundheit nötig, die wir naturgemäß nicht anstellen konnten. Wir haben deshalb zum Vergleich die Zahlen genommen, die sich aus den Tabellen Benedicts (11) leicht berechnen lassen. Diesen liegt ein außerordentlich großes Material zugrunde. Freilich sind diese Zahlen an Gesunden gewonnen, während wir es vorzugsweise mit Kranken zu tun hatten. Aber soweit hier Vergleiche überhaupt möglich sind, können sie auf Grund dieses völlig durchgearbeiteten Versuchsmaterials angestellt werden.

Ergebnisse.

1. Gesamtstoffwechsel.

Bei einem Gesunden und bei zwei fieberfreien Kranken mit normalem Stoffwechsel erwies sich der Grundumsatz unter Pyramidon unverändert.

Versuch 1.

W., 27jähriges Mädchen mit leichter Basedowscher Krankheit, 42,7 kg Gewicht, 1,59 m groß, bekam vom 10.—13. I. 1,2—1,6 Pyramidon täglich. Die Zahlen bedeuten die Gesamt-Wärmeproduktion in Kalorien während 24 Stunden.

Datum	Ohne Pyramidon Kalorien	Mit Pyramidon Kalorien
6. I.	1298	—
9. I.	1289	—
11. I.	—	1307
13. I.	—	1254
16. I.	1241	—
Durchschnitt	1276	1280

Vergleichszahl nach Benedict: 1231 Kalorien.

Die Durchschnittswerte der Versuche mit und ohne Pyramidon sind fast genau gleich. Auch die Differenz gegenüber dem Benedictschen Durchschnittswert fällt innerhalb der Fehlergrenzen, so daß wir hier einen Fall von sicherer Basedowscher Krankheit ohne Erhöhung des Stoffwechsels vor uns haben.

Versuch 2.

Br., 49 jähriger Mann mit neurasthenischen Beschwerden, 1,62 m groß.

Versuchstag	Datum	Gewicht in kg	Temperatur während des Respirationsversuchs	Einfuhr		N-Ausfuhr		N-Bilanz	Flüssigkeit		Liter in 24 Stunden		R.-Q.	Kalorien			Pyramidon
				Kal.	N	Harn	Stuhl		Einfuhr	Ausfuhr	CO_2	O_2		in 24 Std.	pro 1 kg	qm	
1.	10. XII.	61,8	36,2	2338	10,3	9,0	1,4	— 0,1	2000	1500	265,5	312,5	0,85	1508	24,4	901	—
2.	11. XII.	60,7	—	2365	10,3	9,0	1,4	— 0,1	2000	1200	—	—	—	—	—	—	—
3.	12. XII.	60,4	36,2—36,5	2393	10,3	7,5	1,4	+ 1,4	2000	1050	256,7	304,5	0,84	1469	24,3	888	—
4.	13. XII.	60,5	—	2448	10,3	8,1	1,4	+ 0,8	2100	700	—	—	—	—	—	—	—
5.	14. XII.	61	—	2369	10,3	8,9	1,4	0	2300	1150	—	—	—	—	—	—	—
6.	15. XII.	61	36,5—36,2	2357	10,3	8,5	1,4	+ 0,4	2300	1400	270,6	327,0	0,83	1573	25,8	946	—
7.	16. XII.	60,5	—	2333	10,3	8,6	1,4	+ 0,5	2250	1000	—	—	—	—	—	—	1,3
					+ 0,2[1]												
8.	17. XII.	60,7	36,4	2399	10,3	8,4	1,4	+ 0,8	2200	1250	267,4	309,8	0,86	1501	24,7	905	1,6
					+ 0,3												
9.	18. XII.	60,8	—	2357	10,3	7,7	1,4	+ 1,5	2060	900	—	—	—	—	—	—	1,6
					+ 0,3												
10.	19. XII.	61	36,0—36,4	2329	10,3	8,6	1,4	+ 0,5	2300	1350	267,4	315,7	0,85	1523	25	916	1,3
					+ 0,2												
11.	20. XII.	61,3	—	2358	10,3	8,3	1,4	+ 0,6	2120	1600	—	—	—	—	—	—	—
12.	21. XII.	60,8	36,1—36,4	2442	10,3	9,3	1,4	— 0,4	2340	1620	259,8	308,2	0,84	1484	24,4	894	—
13.	22. XII.	60,7	—	2377	10,3	8,5	1,4	+ 0,4	2280	1320	—	—	—	—	—	—	—
	23. XII.	60,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1) N-Gehalt des Pyramidons.

Versuch 3.

M., 20 jähriges Mädchen mit ziemlich ausgedehnter, frischer Lungentuberkulose, 42,5 kg Gewicht, 1,60 m groß.

Datum	Ohne Pyramidon Kalorien	Mit Pyramidon Kalorien
28. II.	1226	—
2. III.	1212	—
4. III.	—	1187
6. III.	—	1200
Durchschnitt	1219	1194

Vergleichszahl nach Benedict: 1260 Kalorien.

Wir sehen aus den drei Versuchen, daß Pyramidon bei Menschen mit normalem Stoffwechsel keine oder höchstens eine ganz geringe Herabsetzung der Wärmebildung bedingt. Der etwas größere Ausschlag, den Liepelt fand, hängt vielleicht mit der viel höheren Dosierung zusammen. Seine Versuchspersonen klagten über Schwindel und andere subjektive Beschwerden, was bei den unserigen nicht der Fall war.

Die folgenden Versuche sind an acht Fieberkranken angestellt.

Versuch 4.

Ko., 51 jähriger Mann mit schwerer Lungentuberkulose, gleichmäßiger mäßig hoher Fieberverlauf, 1,59 m groß.
Vom 1.—4. II. Pyramidon. Vom 9.—10. II. Antipyrin.

Datum	Gewicht in kg	Temperatur während des Respirationsversuchs	CO_2	O_2	R.-Q.	Kalorien in 24 Stunden	Pyramidon
28. I.	46	37,0—38,0	264,8	340,8	0,78	1616	—
31. I.	45,7	37,7—38,4	259,2	336,5	0,77	1592	—
2. II.	46	36,9	238	289,1	0,82	1386	0,7
4. II.	46,8	37,0—36,4	244,7	300,8	0,81	1441	0,8
7. II.	44,4	36,8—38,4	255	328	0,78	1552	—
10. II.	45,8	37,1—36,6	245,4	296	0,83	1421	2,0 Antipyrin

Im Durchschnitt geben die Fiebertage: 1587 Kalorien.
Die Pyramidon- bzw. Antipyrintage: 1416 »

Also eine Herabsetzung um 11 % bei einer Temperaturerniedrigung um 1°. Wenn wir die Pyramidonwirkung zahlenmäßig darstellen

wollen, so müssen wir von der oben erwähnten Tatsache ausgehen, daß der normale Stoffwechsel unbeeinflußt bleibt. Die Wirkung kann sich also beim Fiebernden nur auf den Teil der Wärmebildung erstrecken, der den normalen Umsatz übersteigt. Wir müssen demnach feststellen, einen wie großen Teil der pathologischen Stoffwechselsteigerung das Pyramidon zu beseitigen vermag.

Nehmen wir für den Versuch 4 die aus den Benedictschen Tabellen berechnete normale Umsatzzahl von 1150 Kalorien zum Vergleich, so finden wir den erheblichen Anstieg der Wärmebildung von 38%. Da nun die Herabsetzung des Gesamtumsatzes 11% beträgt, hat das Pyramidon etwa 40% der Stoffwechselsteigerung zu unterdrücken vermocht.

Versuch 5.

J. K., 20 Jahre alter Kranker mit schwerer, rasch progredienter Lungentuberkulose, 1,67 m groß.
Vom 15.—18. unter Pyramidon fieberfrei.

Versuch	Datum	Gewicht in kg	Temperatur während des Respirationsversuchs	CO_2	O_2	R.-Q.	Kalorien in 24 Stunden	Pyramidon vor und während des Versuchs
1	8. III.	49,8	40,6—39,8	357,3	451,1	0,79	2161	—
2	14. III.	49,3	39,1—39,0	317,4	392,2	0,81	1888	—
3	16. III.	48,6	36,0—35,9	234,5	283,4	0,83	1388	0,6
4	18. III.	49,2	37,1—37,2	306,1	366,4	0,84	1775	0,8
5	20. III.	48,6	38,2—39,2	306,3	376,8	0,81	1814	—
6	5. IV.	49,5	38,1—39,0	320,8	388,3	0,83	1876	—
7	7. IV.	49,9	36,2—36,6	253,5	318,1	0,80	1525	0,5

Vergleichszahl nach Benedict: 1452 Kalorien.

Versuch 1 muß für den Vergleich mit den Pyramidontagen wegbleiben; die Steigerung der Wärmebildung erreicht den besonders hohen Wert von etwa 50%. Gleichmäßige Werte ergaben die Versuche 2, 5 und 6, obwohl 6 erst 14 Tage nach den Vorhergehenden angestellt wurde. Dagegen sind bei den Pyramidontagen die Unterschiede recht groß. Der Abfall der Wärmebildung und gleichzeitig der Temperatur ist außerordentlich groß. Dabei tritt im Versuch 3 keineswegs ein Kollaps ein, der Kranke fühlt sich im Gegenteil an diesem Tag besonders wohl. Versuch 4 zeigt deutlich, daß die anfangs starke Wirksamkeit des Pyramidons rasch nachließ. Es gelang nicht mehr, trotz größerer Gaben, den Temperaturanstieg zu verhindern, der unmittelbar nach Beendigung des Versuchs einsetzte.

Betrachten wir nach Benedict 1452 Kalorien als Normalwert für den Kranken, so haben wir in Versuch 2, 5 und 6 mit durchschnittlich 1859 Kalorien eine Steigerung um 28%. Die Pyramidonversuche 3, 4 und 7 bringen demgegenüber mit durchschnittlich 1563 Kalorien eine Herabsetzung um 16%; unter Beiseitelassen des Versuchs 4, bei dem das Pyramidon nicht voll wirksam war, finden wir einen Durchschnitt von 1457 Kalorien, eine Herabsetzung um 22%.

Bei Versuch 3 ist die ganze Erhöhung des Umsatzes beseitigt, während beim Durchschnitt der drei Pyramidontage auch noch 56% der Erhöhung weggefallen sind.

Versuch 6.

S., 16jähriger Kranker mit Bauchfelltuberkulose mit geringem Ascites, 1,44 m groß.

28.—30. III. und 5.—6. IV. Pyramidon.

Datum	Gewicht in kg	Temperatur während des Respirationsversuchs	CO_2	O_2	R.-Q.	Kalorien in 24 Stunden	Pyramidon
25. III.	33,9	37,8—37,1	223,4	289,2	0,77	1379	—
27. III.	33,7	36,8—37,6	230,2	291,0	0,79	1394	—
29. III.	34,2	36,2—36,0	219,7	255,1	0,86	1244	0,7
4. IV.	33,7	37,8—37,1	233,2	272,5	0,86	1326	—
6. IV.	33,8	36,0	220,1	243,1	0,93	1204	0,5

Auch hier sehen wir ein Absinken der Wärmebildung um 10%. Nehmen wir eine Steigerung der Wärmebildung um 20% an, so ist diese zu 60% beseitigt. (Genaue Vergleichszahlen nach Benedict stehen für dieses Alter nicht zur Verfügung.) Dabei ist zu beachten, daß die Temperatursteigerung in diesem Versuch nur gering war.

Bei diesem Versuch wie auch schon bei Nr. 4 fällt auf, daß Versuche ohne Pyramidon, die einige Tage nach längerem Pyramidongebrauch vorgenommen wurden, einen geringeren Grundumsatz ergeben als die früheren. Es scheint möglich, daß hier eine Nachwirkung des Pyramidons vorliegt. Dem würde die nicht seltene klinische Beobachtung entsprechen, daß Kranke, wenn sie durch Pyramidon entfiebert sind, auch nach Aussetzen des Pyramidons fieberfrei bleiben.

In Versuch 6 wäre auch auf das Verhalten des respiratorischen Quotienten hinzuweisen, der ansteigt während des Pyramidongebrauchs. Auch aus den früheren Versuchen, besonders 4, ist dies zu ersehen.

Versuch 7.

Br., 44jähriger Mann mit schwerer progredienter Lungentuberkulose, 57 kg Gewicht, 1,69 m groß.

Datum	Temperatur	Kalorien	Pyramidon
10. III.	37,1—37,3	2036	—
12. III.	37,8—38,1	2123	—
15. III.	36,6—36,1	1888	0,9

Vergleichszahl nach Benedict: 1398 Kalorien.

Hier fand sich nur eine Herabsetzung um $7\frac{1}{2}$%. Dabei war der Grundumsatz im Fieber um 50% erhöht. Der Kranke fühlt sich während des Versuchs sehr unwohl, bekam starkes Herzklopfen und Dyspnoe, so daß von weiteren Versuchen Abstand genommen wurde. Wahrscheinlich ist die geringe Wirkung des Pyramidons auf diese Begleitumstände zurückzuführen.

Die auch in Versuch 8 (s. S. 267) ziemlich ungleichen Pyramidonversuche ergaben im Durchschnitt eine Herabsetzung der Wärmebildung um 12%. Wir berechnen eine Erhöhung des Fiebergrundumsatzes um etwa 30%, davon fallen unter Pyramidon etwa 50% weg.

Versuch 9.

Th., 23jähriges Mädchen mit ausgedehnter Lungentuberkulose von sehr protrahiertem Verlauf, 45 kg Gewicht, 1,58 m groß.

Datum	Temperatur	Kalorien	Pyramidon
1. III.	36,3—38,0	1266	—
3. III.	37,2—37,8	1247	—
7. III.	35,9—36,2	1116	0,5
9. III.	36,7—35,5	1254	0,9

Vergleichszahl nach Benedict: 1270 Kalorien.
Im Durchschnitt ohne Pyramidon 1256 Kalorien, mit Pyramidon 1185 Kalorien.

Hier ist der Stoffwechsel mit 27,5 Kal./kg Körpergewicht überhaupt nicht erhöht trotz der erhöhten Körpertemperatur. Es ist dies eine Erscheinung, die bei chronischen Tuberkulosen zuweilen vorkommt. Sie ist so zu erklären, daß der Körper sich in einem Zustand chronischer Unterernährung befindet. Der Fieberfreie hat nun in diesem Zustand einen erheblich niedrigeren Grundumsatz als der normal Ernährte. In unserem Fall wäre also eine erhebliche Herabsetzung unter die Benedictsche Normalzahl zu erwarten gewesen.

Versuch 8.

Bl., 22jährige Frau mit schwerer progredienter Lungentuberkulose, 1,53 m groß.

Versuchstag	Datum	Gewicht in kg	Temperatur während des Respirationsversuchs	Einfuhr		N im		N-Bilanz	Flüssigkeit		Liter in 24 Stunden		R.-Q.	Kalorien in 24 Stunden	Pyramidon
				Kal.	N	Harn	Stuhl		Einfuhr	Ausfuhr	CO_2	O_2			
1.	8. I.	45	—	1890	9,7	7,8	1,3	+ 0,6	2060	1260	—	—	—	—	—
2.	9. I.	44,4	—	1898	9,6	8,0	1,3	+ 0,3	2060	1350	—	—	—	—	—
3.	10. I.	44,4	38,8	1850	9,7	8,5	1,3	— 0,1	1750	1270	270,2	345,6	0,78	1641	—
4.	11. I.	44	—	1887	9,7	7,0	1,3	+ 1,4	2250	1270	—	—	—	—	—
5.	12. I.	43,4	—	1900	9,6 + 0,3[1]	7,9	1,3	+ 0,7	1880	950	—	—	—	—	1,5
6.	13. I.	43,4	—	1916	9,6 + 0,2	6,1	1,3	+ 2,4	2250	570	—	—	—	—	1,3
7.	14. I.	43,5	36,6—36,4	1939	9,6 + 0,3	6,8	1,3	+ 1,8	1600	570	253,0	323,8	0,78	1539	1,9
8.	15. I.	44,2	—	1870	9,3 + 0,4	4,7	1,3	+ 3,7	1890	440	—	—	—	—	2,2
9.	16. I.	44,7	—	1900	9,3 + 0,3	7,9	1,3	+ 0,4	2350	930	—	—	—	—	1,6
10.	17. I.	45	—	1959	9,6	11,3	1,3	— 3,0	1750	2600	—	—	—	—	—
11.	18. I.	43,3	—	2025	9,8	7,3	1,3	+ 1,2	1800	1960	—	—	—	—	—
12.	19. I.	42,2	39,4—38,6	1914	9,8	8,5	1,3	0	1630	1740	264,6	357,9	0,74	1682	—
13.	20. I.	41,7	—	1978	9,7	8,1	1,3	+ 0,3	1820	1210	—	—	—	—	—
	23. I.	43,7	36,3—36,4	—	—	—	1,3	—	—	—	230,1	296,6	0,78	1403	2,0

Vergleichszahl nach Benedict: 1265 Kalorien.

1) N-Gehalt des Pyramidons.

Die Tatsache, daß diese Herabsetzung nicht eintrat, ist auf Rechnung des Fiebers zu setzen.

Die Einwirkung des Pyramidons kommt nur im 1. Versuch zum Ausdruck; die Abnahme beträgt 11% und der Umsatz sinkt etwa zu dem Niveau ab, das bei einem chronisch-unterernährten Fieberfreien zu erwarten wäre. Im 2. Pyramidonversuch traten, wohl infolge etwas hoher Dosierung, ähnliche Erscheinungen wie bei dem Kranken (Versuch 7) ein, die die Pyramidonwirkung aufgehoben haben dürften.

Versuch 10.

Alb., 21jähriges Mädchen, leichter abklingender Typhus, 52,4 kg Gewicht, 1,62 m groß.

Datum	Temperatur	Kalorien	Pyramidon während des Versuchs
22. XI.	37,3—37,8	1512	—
24. XI.	37,0—36,8	1369	0,3

Vergleichszahl nach Benedict: 1357 Kalorien.

Die geringe Erhöhung des Umsatzes wird durch Pyramidon zum Verschwinden gebracht.

Versuch 11.

Asch., 22jähriges Mädchen im Stadium der steilen Typhuskurve, 57,2 kg Gewicht, 1,68 m groß.

Datum	Temperatur	Kalorien	Pyramidon
18. VI.	39,0—38,2	1909	—
24. VI.	37,3—37,2	1895	0,7

Vergleichszahl nach Benedict: 1410 Kalorien.

Der einzige Versuch ohne Wirkung des Pyramidons im Fieber. Trotz der ziemlich großen Pyramidongaben ging die Temperatur nicht zur Norm zurück, sondern nach Abschluß des Versuchs ziemlich rasch in die Höhe.

Die Versuche an Fiebernden zeigen mit einer wohl unwesentlichen Ausnahme übereinstimmend, daß Pyramidon die Wärmebildung deutlich, wenn auch verschieden stark herabsetzt. Die mit Erhöhung der Körpertemperatur verbundene Steigerung der Wärmebildung kann bei Verwendung therapeutischer Dosen etwa auf die Hälfte herabgesetzt werden. Wir sehen gleichzeitig, daß der Grad der Wirkung individuell verschieden ist, was wohl mit Verschiedenheiten im Krankheitsverlauf zusammenhängt.

Ehe wir in eine Erörterung dieser Resultate eintreten, ist es nötig zu fragen, ob nicht die Herabsetzung der Wärmebildung eine einfache Folge der Erniedrigung der Körpertemperatur sei. Man könnte ja annehmen, daß Entfieberung eintritt durch starke Wärmeabgabe und daß der Organismus seine Wärmebildung einschränkt, weil seine Temperatur niedriger geworden ist.

Es kann nicht bezweifelt werden, daß die Oxydationsgeschwindigkeit in tierischen Geweben mit der Temperatur steigt und fällt. Das ist vielfach beobachtet worden. Im Fieber liegen aber doch die Verhältnisse anders. Hier steigen nicht die Oxydationen an, weil die Temperatur in die Höhe geht, sondern die Verknüpfung ist die umgekehrte.

Wir können außerdem in diesem Zusammenhang auf eine bekannte Beobachtung Rubners (12) verweisen. Er fand, daß das Tier nicht chemisch reguliert, wenn seine Zellen infolge der Stoffwechselsteigerung nach Nahrungsaufnahme sich sowieso schon in einem Zustand erhöhter Tätigkeit befinden. Ähnlich dürfte es beim Fieber sein: Der Körper befindet sich primär schon im Zustand des gesteigerten Stoffwechsels, wie er der erhöhten Temperatur entspricht und wird nun auf die Temperatursteigerung wohl kaum noch einmal mit einer Erhöhung der Zersetzungen antworten.

Um aber diese Frage nicht durch unsichere Schlußfolgerungen, sondern durch direkte Beobachtung zu entscheiden, haben wir an einigen fieberfreien Kranken mit erhöhtem Stoffwechsel einige Untersuchungen angestellt (s. Versuch 12, S. 270).

Bei dem Versuch am 24. I. fühlte sich der Kranke nicht wohl und war etwas unruhig. Lassen wir diesen Tag weg, so finden wir auch hier eine Abnahme des Grundumsatzes um 9%. Die Erhöhung der Wärmebildung im Fieber betrug etwa 25%, davon beseitigte das Pyramidon etwa 40%. Die Temperaturen stiegen nachmittags meist etwas an, etwa bis 38°. Insofern genügt der Versuch nicht allen Anforderungen und bildet den Übergang zu den folgenden.

Versuch 13.

R., 16jähriger Kranker mit Bauchfelltuberkulose, seit 14 Tagen fieberfrei. Während des Versuchs geringer Ascites. Später Ausgang in Heilung. 43,7 kg Gewicht, 1,66 m groß. Pyramidon am 6. und 7. XII.

Datum	Temperatur	Kalorien	Pyramidon
2. XII.	36,8—36,4	1696	—
5. XII.	36,7—36,4	1655	—
7. XII.	36,3—36,2	1563	0,5

Versuch 12.

K., 22 jähriger Mann, ziemlich schwere Lungentuberkulose, 1,66 m groß.

Versuchstag	Datum	Gewicht in kg	Temperatur während des Respirationsversuchs	Einfuhr		N-Ausfuhr		N-Bilanz	Flüssigkeit		Liter in 24 Stunden		R.-Q.	Kalorien in 24 Stunden	Pyramidon
				Kal.	N	Harn	Stuhl		Einfuhr	Harn	CO_2	O_2			
1.	17. I.	55,8	—	2841	14,8	10.8	2,5	+ 1,5	1870	1000	—	—	—	—	—
2.	18. I.	55,4	37,1—37,2	3162	15,7	14,1	2,5	— 0,9	2300	1030	337,8	402,2	0,84	1932	—
3.	19. I.	55,9	—	3223	15,7	11,7	2,5	+ 1,5	2010	1090	—	—	—	—	—
4	20. I.	55,5	36,8—37,2	3190	15,7	12,6	2,5	+ 0,6	1730	960	331,3	394,1	0,84	1895	—
5.	21. I.	55,9	—	3159	15,7	11,2	2,5	+ 2,0	2610	1110	—	—	—	—	—
6.	22. I.	55,6	—	3223	15,6	10,9	2,5	+ 2,2	2530	950	—	—	—	—	—
7.	23. I.	55,6	—	3180	15,7 + 0,5[1]	10,7	2,5	+ 3,0	2620	900	—	—	—	—	2,5
8.	24. I.	55,7	36,6—36,7	3150	15,7 + 0,4	9,7	2,5	+ 3,9	2650	890	318,4	385,6	0,83	1851	2,1
9.	25. I.	55,9	—	3194	15,5 + 0,2	9,9	2,5	+ 3,3	2680	1360	—	—	—	—	1,2
10.	26. I.	55,8	37,1—37,0	3177	15,6 + 0,3	9,1	2,5	+ 4,3	1760	990	307,7	354,2	0,87	1719	1,4
	1. II.	55,8	36,5—37,2	—	—	—	—	—	—	—	318,5	383,4	0,83	1842	—
	3. II.	56	36,6	—	—	—	—	—	—	—	322,9	353,6	0,91	1738	1,4
	11. II.	56,7	36,8—37,3	—	—	—	—	—	—	—	331,6	392,5	0,85	1892	—

Vergleichszahl nach Benedict: 1516 Kalorien.
Der Versuch wurde am 27. I. wegen einer ganz leichten Hämoptoe abgebrochen.

1) N-Gehalt des Pyramidons.

Die Abnahme des Grundumsatzes beträgt etwa 7%. Die Steigerung der Wärmebildung etwa 20%, davon durch Pyramidon fast die Hälfte beseitigt. Genaue Normalzahlen können für dieses Alter nicht angegeben werden.

Versuch 14.

W., 28jähriger Mann mit Lymphogranulomatose, mäßiger Ascites, 1,65 m groß.

Datum	Gewicht in kg	Temperatur	CO_2	O_2	R.-Q.	Kalorien in 24 Stunden	Pyramidon
2. V.	48,5	36,5–36,8	357,7	461,4	0,78	2202	—
5. V.	49,4	36.6—36,9	355,4	454,8	0,78	2173	—
8. V.	50,8	37,2—37,5	347,1	455,4	0,76	2165	—
10. V.	51,4	36,2—36,6	296,1	373,9	0,79	1791	0,7

Vergleichszahl nach Benedict: 1369 Kalorien.

Der Kranke war mit unregelmäßigem Fieber zur Aufnahme gekommen; die Temperatursteigerung ging bei Bettruhe ganz zurück, so daß W. vor Beginn des Versuchs 8 Tage lang ganz fieberfrei war. Am 7. entwickelte sich eine Orchitis mit Fieber, ohne daß dabei eine weitere Vermehrung des an sich schon außerordentlich hohen Umsatzes aufgetreten wäre. Das Fieber ließ sich durch Pyramidon leicht beseitigen und es zeigte sich dabei eine Abnahme der Wärmebildung um volle 18%. Von der Erhöhung der Wärmebildung um etwa 60% fiel also durch Pyramidon fast die Hälfte weg.

Wenn wir die Versuche vom 9. und 13. (s. Versuch 15, S. 272) einerseits und die vom 15. und 17. andererseits vergleichen, so bekommen wir eine Abnahme um 10%. Rechnen wir den Versuch am 22. mit, so berechnet sich die Abnahme nur zu 5%. Wir müssen aber doch auch hier sehr mit der Möglichkeit rechnen, daß die doch zweifellos vorhandene Pyramidonwirkung sich noch einige Zeit bemerkbar macht oder vielmehr, daß der Stoffwechsel nach Absetzen des Pyramidons nicht ohne weiteres wieder zur alten Höhe ansteigt. Bei den Fieberkranken haben wir ja das Gleiche beobachtet und durch klinische Erfahrungen bestätigt gefunden. Aber es läßt sich in diesem Fall nicht mit Sicherheit behaupten, daß der Abfall des O-Verbrauchs eine Folge der Pyramidondarreichung ist.

Versuch 16.

M., 20jähriger Mann, Rekonvaleszent nach Typhus, 42 kg Gewicht, 1,68 m groß. Temperatur normal.

6. XII.	1683 Kalorien	bei 0,4 Pyramidon	Benedictsche Zahl:
8. XII.	1692 »	ohne Pyramidon	1350

Versuch 15.

Schw., 46jährige Frau, Basedowsche Krankheit, 1,63 m groß. Fieberfrei.

Versuchstag	Datum	Gewicht in kg	Kalorien Einfuhr	N Einfuhr	N Harn	N Stuhl	N Bilanz	Flüssigkeit Einfuhr	Flüssigkeit Harn	NaCl Einfuhr	NaCl Ausfuhr	NaCl Konz.	NaCl Bilanz	Liter in 24 Stunden CO_2	Liter in 24 Stunden O_2	R.-Q.	Kalorien in 24 Stund.	Pyramidon
3.	9. V.	60,1	2085	9,7	9,0	1,0	— 0,3	1680	850	13,0	—	—	—	308,0	404,4	0,76	1923	—
4.	10. V.	60,2	2137	10,1	10,4	1,0	— 1,3	1680	1090	13,0	10,6	0,97	+ 2,4	—	—	—	—	—
5.	11. V.	60,2	2132	10,1	9,3	1,0	— 0,2	1640	1180	13,0	13,1	1,21	— 0,1	—	—	—	—	—
6.	12. V.	60,1	2129	9,9	9,5	1,0	— 0,6	1490	1020	18,0	12,0	1,18	+ 1,0	—	—	—	—	—
7.	13. V.	60,1	2123	10,0	9,4	1,0	— 0,4	1530	1200	13,0	12,8	1,06	+ 0,2	306,1	393,7	0,78	1879	—
8.	14. V.	60,1	2150	10,3 + 0,2[1]	9,5	1,0	0	1390	1030	13,0	11,0	1,07	+ 2,0	—	—	—	—	1,0
9.	15. V.	60,2	2128	10,0 + 0,3	9,7	1,0	— 0 4	1430	965	13,0	10,5	1,09	+ 2,5	296,6	359,4	0,83	1737	1,4
10.	16. V.	60,6	2136	10,0 + 0,3	6,4	1,0	+ 2,9	1550	670	13,0	8,9	1,32	+ 4,1	—	—	—	—	1,4
11.	17. V.	60,6	2139	10,1 + 0,2	8,0	1,0	+ 1,3	1400	1100	13,0	12,2	1,11	+ 0,8	284,3	354,0	0,80	1701	1,3
12.	18. V.	60,8	2145	10,2	8,4	1,0	+ 0,8	1290	1880	13,0	20,7	1,1	— 7,7	—	—	—	—	—
13.	19. V.	59,7	2120	9,8	7,4	1,0	+ 1,4	1360	1225	13,0	14,7	1,2	— 1,7	—	—	—	—	—
14.	20. V.	59,6	2128	10,0	8,5	1,0	+ 0,5	1620	1240	13,0	16,0	1,29	— 3,0	—	—	—	—	—
15.	21. V.	59,4	2133	10,1	9,4	1,0	— 0,3	1440	1170	13,0	13,9	1,19	— 0,9	—	—	—	—	—
16.	22. V.	58,7	2140	10,1	9,2	1,0	— 0,1	1390	1050	13,0	12,7	1,21	+ 0,3	274,4	343,3	0,80	1647	—
	23. V.	58,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Vergleichszahl nach Benedict: 1316 Kalorien.

1) N-Gehalt des Pyramidons.

Die Steigerung des Umsatzes betrug 25%. Eine Änderung nach Weglassen des Pyramidons war nicht zu erkennen, doch ist zu bemerken, daß der Kranke vorher längere Zeit aus therapeutischen Gründen Pyramidon bekommen hatte.

Die Versuche an fieberfreien Kranken mit erhöhtem Stoffwechsel lehren jedenfalls eindeutig, daß das Pyramidon auch bei solchen Kranken eine Herabsetzung des Stoffwechsels zu bewirken vermag von etwa derselben Größenordnung wie bei Fiebernden. Daraus geht mit voller Sicherheit hervor, daß es nicht die Herabsetzung der Körpertemperatur ist, die beim Fiebernden die Verminderung des Umsatzes hervorbringt; diese Einwirkung muß vielmehr durchaus als eine primäre angesehen werden.

Damit ist aber auch die Annahme von Löwi (7) hinfällig. Wenn bei einem Fieberfreien die Wärmeabgabe vermehrt, wie Löwi dies annimmt, die Wärmebildung dagegen eingeschränkt wird, wie wir es beobachteten, so müßte die Folge ein gewaltiger Temperatursturz sein. Dieser bleibt aber aus, die Temperatur verändert sich auch bei der 3. Gruppe unserer Beobachtungen (Versuch 12—16) nicht oder kaum nennenswert. Es ist sicher richtig, daß die Wärmeabgabe beim Fiebernden durch Pyramidon vermehrt wird; die Übertragung dieses Befundes auf den fieberfreien Gesunden oder Kranken aber ist nach unseren Versuchen keineswegs erlaubt. Im Gegenteil, es geht aus ihnen hervor, daß bei Fieberfreien mit erhöhtem Umsatz die Wärmeabgabe etwa im selben Ausmaß absinkt wie die Wärmebildung, sonst hätte ja nicht die Temperatur unverändert bleiben können.

Ob die Verminderung der Ventilation in allen Fällen eine sehr erhebliche ist, vermögen wir aus eigener Erfahrung nicht zu sagen. Es ist jedenfalls zu beachten, daß Liepelt am Gesunden mit erheblich größeren Gaben arbeitete. Aber auch wenn wir eine stärkere Abnahme der Ventilation als Regel annehmen, ist doch zu bedenken, daß die Versuche über den Einfluß der Atemmechanik, auf die Löwi sich stützt, bei Vermehrung der Atemgröße angestellt sind, während unter Pyramidon eine Verringerung vor sich geht. Nun wissen wir aber gerade vom Stoffwechsel, daß Steigerung und Herabsetzung nicht einfach einander gegenübergestellt werden können. Zu einer Vermehrung des Umsatzes ist der Körper jederzeit fähig, eine Herabsetzung unter eine gewisse Durchschnittsgröße tritt viel weniger leicht ein, da der Körper eben einen gewissen Grad von Wärmebildung nötig hat.

Und endlich erscheint es überhaupt sehr fraglich, ob wir die Atmung aus dem ganzen Komplex der wärmeregulatorischen Ver-

knüpfungen als etwas Besonderes herausheben dürfen, nur weil zufällig hier die Veränderung und ihre Folgen verhältnismäßig leicht zu erfassen ist. Bei der Herztätigkeit ist dies schon viel schwerer. Fr. Müller (13) hat sicher recht mit der Forderung, alle Vorgänge, die der Wärmeregulation dienstbar gemacht werden können, bei Fragen der Wärmeregulation im Zusammenhang zu betrachten.

Wir können demnach nicht der Meinung sein, daß der Annahme von Löwi eine Beweiskraft zukommt.

Auf Grund unserer Versuche kommen wir zu dem Schluß, daß das Pyramidon in therapeutischen Gaben den Stoffwechsel des Gesunden nicht beeinflußt, daß es aber dann eine ziemlich intensive direkte Stoffwechselwirkung ausübt, wenn der Umsatz pathologisch gesteigert ist, sei es mit, sei es ohne Erhöhung der Körpertemperatur. Die Untersuchung des kranken Menschen hat demnach zu anderen Resultaten geführt als ein Teil der Tierversuche und steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Riethus.

Diese Tatsache ist von therapeutischem Interesse, da wir uns viel eher zu einer antipyretischen Therapie entschließen werden, wenn wir wissen, daß das Mittel nicht eine Erhöhung, sondern eine Verminderung der Wärmebildung, demnach eine Ersparnis von Körpersubstanz bewirkt. Gerade bei der Schwierigkeit der Ernährung im Fieber werden wir eine solche Wirkung begrüßen.

Der Angriffspunkt des Pyramidons ist nach den Beobachtungen und Darlegungen von Gottlieb im Gehirn zu suchen. Das wird schon wahrscheinlich gemacht durch eine Reihe anderer zentraler Wirkungen, die es ausübt, sicher bewiesen aber durch die Beobachtung von Isenschmid (14), daß das Pyramidon nach Durchtrennung des Rückenmarks die Temperatur nicht mehr herabsetzt.

2. Salz- und Wasserwechsel.

Schon bei unseren ersten Versuchen fiel auf, daß Gesunde und mehr noch Kranke während der Pyramidonperiode eine oft rasche Zunahme des Körpergewichts erkennen ließen. Nach Weglassen des Pyramidons pflegte der Gewichtsanstieg in kurzer Zeit wieder zu verschwinden. Die Tatsache geht aus den oben beigefügten Tabellen deutlich hervor, besonders eindrucksvoll z. B. im Versuch 8, während andererseits einzelne Kranke diese Erscheinung vermissen ließen (Versuch 12).

Um ein genaueres Bild dieses Vorgangs zu bekommen, haben wir bei Versuch 15 und bei zwei respiratorisch nicht untersuchten Kranken eine möglichst genaue Wasser- und Kochsalzbilanz aufgestellt.

Die Kranken bekamen, wie die respiratorisch untersuchten, eine gleichmäßige genau abgewogene und besonders zubereitete Kost. Der Salzgehalt der Rohnahrungsmittel wurde nicht einzeln bestimmt; da aber täglich — abgesehen vom Wechsel zwischen Grieß, Mehl und Nudeln — genau dieselben Nahrungsmittel gegeben wurden, kann ein ins Gewicht fallender Fehler nicht vorliegen. Das Brot wurde ohne Salz gebacken. Zu dieser Grundkost gaben wir tägliche Kochsalzgaben von 10—14 g.

Zur Bestimmung der Flüssigkeitszufuhr haben wir alle Speisen in gekochtem Zustand gewogen und als Flüssigkeit berechnet. Die Flüssigkeitszufuhr blieb nach Möglichkeit während des ganzen Versuchs unverändert.

Die Kranken befanden sich in einem besonderen Zimmer ohne Wasserleitung, unter Alarmglocke.

Von zwei gleich verlaufenen Versuchen sei folgender angeführt.

Versuch 17.

D., neurasthenische Beschwerden. Beginn des Versuchs am 26. IV. NaCl täglich etwa 14 g.

Datum	Gewicht um $7^h 00'$ a. m.	H_2O		NaCl			Pyramidon
		Einfuhr	Ausfuhr	Ausfuhr	Konzentration	Bilanz	
28. IV.	67,7	2250	1170	11,4	0,97	+ 2,6	—
29. IV.	68	2240	1765	14,4	0,81	— 0,4	—
30. IV.	68	2160	1625	12,8	0.80	+ 1,2	—
1. V.	67,6	2300	1450	13,9	0,96	+ 0,1	—
2. V.	67,6	2200	1700	14,1	0,83	— 0,1	—
3. V.	67,4	2320	1450	9,4	0,65	+ 4,6	1,3
4. V.	67.4	2300	1265	8,2	0,65	+ 5,8	1,5
5. V.	67,6	2230	1210	12.6	1,04	+ 1,4	1,5
6. V.	67,9	2240	1515	11,5	0,76	+ 2,5	1,3
7. V.	67,5	2280	1930	23,7	1,23	— 9,7	—
8. V.	67,1	2400	1670	15,9	0,95	— 1,9	—
9. V.	67,1	2330	1350	13,6	1,01	+ 0,4	—
10. V.	67,3	—	—	—	—	—	—

Es geht aus diesem Versuch sehr deutlich hervor, daß unter der Einwirkung des Pyramidon eine mäßige Wasser- und eine sehr beträchtliche Kochsalzretention eintritt. Die Abnahme der Harnmenge entspricht ziemlich genau der Gewichtszunahme; wenn in der Nach-

periode die Vermehrung der Harnmenge nicht so groß ausfiel, so ist das wohl auf das in diesen Tagen einsetzende warme Wetter zurückzuführen.

Viel größer als die Wasser- ist die Kochsalzretention. Sie beträgt 3,3 g im Tag, wovon nur etwa die Hälfte als Begleiterscheinung der Wasserretention angesehen werden könnte. Die Differenz zwischen Wasser und Kochsalz erklärt sich aus der veränderten NaCl-Konzentration im Harn. Sie sinkt deutlich ab, besonders in den 2 ersten Tagen, während der 3. Pyramidontag zeigt, daß dieses Verhalten nicht etwa einer Unfähigkeit der Nieren zu höherer Konzentration zuzuschreiben ist. Nach Aussetzen des Pyramidon steigt mit dem Einsetzen der Diurese auch die NaCl-Konzentration wieder stark an, so daß fast die gesamte zurückgehaltene Kochsalzmenge in 2 Tagen wieder ausgeschieden wird.

Ein anderer Versuch zeigte ein abweichendes Verhalten (Fall 15, S. 272). Hier ein ebenfalls deutliches Absinken der Harnmengen mit entsprechendem Anstieg des Körpergewichts. Nach Absetzen des Pyramidon setzt eine rasch vorübergehende Harnflut ein, die die Gewichtszunahme am 1. Tag wieder schwinden läßt und am 2. und 3. Tag nur noch gering ist.

Bei dieser Kranken entsprach die Kochsalzretention ziemlich genau der Wasserretention, die Kochsalzkonzentration blieb völlig unverändert. In der Nachperiode trat entsprechend der Wasserausscheidung bei unveränderter Konzentration die Ausschwemmung des gesamten zurückgehaltenen Kochsalzes ein. Beim Stickstoff fand sich eine derartige Ausschwemmung nicht.

Es ist nun von besonderem Interesse, daß es sich bei diesem Versuch um eine Kranke mit Basedowscher Krankheit handelt. Seit den Untersuchungen von Eppinger (15) kennen wir die Besonderheiten des NaCl-Haushaltes bei dieser Krankheit. Wir haben bei diesem Fall denselben Einfluß des Pyramidon auf den Wasserhaushalt, aber nicht die davon unabhängige Veränderung der NaCl-Ausscheidung, wie sie im Versuch 17 in der Herabsetzung der NaCl-Konzentration zum Ausdruck kommt. Wir sind wohl berechtigt, die Abweichung in den Versuch 15 auf Rechnung der vermehrten Schilddrüsenfunktion zu setzen und erinnern uns zugleich, daß auch die Einwirkung des Pyramidon auf den erhöhten Stoffwechsel gerade in diesem Versuch etwas geringer war als in fast allen anderen.

Versuche an Fiebernden haben wir nicht gemacht, da der Wasser- und Kochsalzwechsel im Fieber noch keineswegs genau geklärt ist und daher die nötigen Grundlagen fehlen.

Es ist schwer, den Ort zu bestimmen, an dem angreifend das Pyramidon diese Änderung des Wasser- und Kochsalzhaushaltes bewirkt. Eine direkte Einwirkung auf das sezernierende Parenchym der Niere ist schon deshalb wenig wahrscheinlich, weil in unseren Versuchen die Fähigkeit der Konzentration und Verdünnung augenscheinlich nicht gestört war. Eppinger verlegt die Wirkung der Schilddrüsensubstanz ins »Gewebe«, d. h. er meint, daß sie in allen Geweben des Organismus eine vermehrte Lymphströmung infolge vermehrter Zelleistungen herbeiführe. Es liegt nahe, für unseren Fall eine ähnliche Verknüpfung anzunehmen. Das Pyramidon müßte dann, entgegengesetzt der Schilddrüsensubstanz, die »Zelltätigkeit« etwas herabsetzen. Aber es erhebt sich dann von neuem die Frage, ob diese Wirkung primär am Gewebe zustande kommt, oder ob sie vielleicht das Ergebnis einer übergeordneten zentralen Einwirkung ist.

Wir müssen da vor allem an die Versuche denken, bei denen es gelang, durch Gehirnstich Polyurie, zum Teil mit prozentual vermehrter Kochsalzausscheidung hervorzubringen. Es sind dafür Stellen in der Medulla oblongata (16) und im Zwischenhirn (17) nachgewiesen worden. Über den Weg, auf dem diese Zentren ihre Wirksamkeit ausüben, ist Einigkeit noch nicht erzielt. Während die einen direkte nervöse Beeinflussung der Nieren über den Splanchnicus annehmen, glauben andere (18) an eine zentrale Einwirkung auf die Gewebe, die zur Mobilisierung von Wasser und Kochsalz veranlaßt werden sollen.

Es mag vorläufig genügen, auf diese verschiedenen Möglichkeiten hinzuweisen.

Die mitgeteilten Versuche beweisen, daß das Pyramidon den Wasserhaushalt und, zum Teil unabhängig davon, den Kochsalzwechsel zu ändern vermag.

3. Stickstoffwechsel.

Über die Einwirkung der Körper der Antipyringruppe auf den N-Stoffwechsel besteht im wesentlichen Übereinstimmung.

Zahlreiche Untersucher (19) fanden, daß Antipyrin beim Gesunden den N-Umsatz wenig, manchmal auch gar nicht herabsetzt.

Im Fieber ist der N-Zerfall fast immer vermehrt. Die Frage, ob es sich dabei um einen »toxischen« N-Zerfall oder nur um eine Folge des erhöhten Energieverbrauches handelt, ist immer noch nicht ganz endgültig geklärt und jedenfalls für den Einzelfall nie mit Sicherheit zu entscheiden.

Dieser vermehrte N-Zerfall des Fiebernden wird von allen Untersuchern durch Antipyrin deutlich, ja oft stark eingeschränkt gefunden.

Wir haben also hier dasselbe wie beim Gesamtstoffwechsel: keine oder höchstens geringe Wirkung bei normalem Umsatz, deutliche Herabsetzung bei erhöhtem Umsatz.

Hier ließe sich nun einwenden, daß die Einwirkung beim Fiebernden als Folge der Verminderung des Energieverbrauchs zu erklären sei, daß also eine direkte Beeinflussung des N-Stoffwechsels gar nicht vorliege Doch kommt diese Möglichkeit sicher nicht allein in Betracht, da auch isolierte Einwirkungen auf den N-Umsatz vorkommen.

Wir hätten unter diesen Umständen davon absehen können, weitere Untersuchungen über diese Frage anzustellen, wenn nicht zwei Punkte uns veranlaßt hätten, doch dieser Sache noch nachzugehen.

Einmal schien es möglich, daß die N Ersparnis vorgetäuscht wird durch die starke Wasserretention. Und dann war es wünschenswert zu erfahren, ob der N-Umsatz in anderem Grad eingeschränkt wird als der Gesamtumsatz.

Daß die Wasser- und Kochsalzretention nicht von einer N-Retention begleitet ist, geht aus den Versuchen 2 und 15 hervor (s. S. 262 und 272). Leider konnte im Versuch 2 die Nachperiode nicht länger ausgedehnt werden. Beide Versuche zeigen eine deutliche Verminderung des N-Umsatzes unter Pyramidon. Die Tatsache, daß im Versuch 2 (und ebenso in dem nicht genauer aufgeführten Versuch 1) bei unverändertem Gaswechsel der N-Umsatz absinkt, läßt deutlich erkennen, daß beide Teilvorgänge nicht zwangsmäßig verknüpft sind. Aus Versuch 15 geht hervor, daß die Wirkung auf den N-Umsatz die Pyramidondarreichung ein paar Tage überdauern kann, wie wir das ja auch beim Gaswechsel als wahrscheinlich betrachtet haben.

Ein exakter Vergleich von Wärmebildung und N-Umsatz ist bei der getroffenen Versuchsanordnung nicht möglich, da wir nicht den Grundumsatz zu einer Bilanz in Beziehung setzen können.

Bei der Kranken in Versuch 15, die für eine Kranke mit Basedowscher Krankheit einen verhältnismäßig geringen N-Umsatz hat, läßt sich Wärmebildung und N-Umsatz etwa in gleichem Maße herabgesetzt schätzen. Man könnte sagen, daß die unter Pyramidon verminderte Wärmebildung die Herabsetzung des N-Umsatzes ermöglicht habe, aber dann müßte die N-Bilanz in der Nachperiode ebenso positiv geblieben sein, da ja die Wärmebildung nicht wieder anstieg.

In Versuch 8 (S. 267) war die Wasserretention außerordentlich groß, die Gewichtsabnahme nach Weglassen des Pyramidon betrug in 3 Tagen 3300 g. Dabei trat eine geringe N-Ausschwemmung ein.

Da die N-Werte hier infolge des unregelmäßigen Fieberverlaufes erheblich schwankten, ist eine sichere Basis zur Berechnung nicht zu gewinnen. Immerhin läßt sich sagen, daß eine große Differenz zwischen Herabsetzung der Wärmebildung und des N-Umsatzes nicht bestehen dürfte.

Bei Versuch 12 (S. 270) fehlt als einzigem ein deutlicher Gewichtsanstieg. Infolge einer geringfügigen Hämoptoe mußte der Versuch abgebrochen werden, so daß die Nachperiode nicht zur Verfügung steht. Immerhin läßt sich mit dem nötigen Vorbehalt annehmen, daß hier die Herabsetzung des N-Umsatzes die Einwirkung auf die Wärmebildung übersteigen dürfte. Da eine nennenswerte Wasserretention nicht eintrat, ist eine stärkere ausschwemmbare N-Retention kaum in Betracht zu ziehen.

Im ganzen dürfen wir annehmen, daß nur eine sehr starke Wasserretention von N-Retention begleitet ist. Und dann lehrt Versuch 2 mit Sicherheit, daß Beeinflussung der Wärmebildung und des N-Umsatzes Vorgänge sind, die zwar oft einander parallel gehen, aber keineswegs zwangsmäßig verknüpft sind. Eine Herabsetzung des N-Umsatzes haben wir in allen Versuchen, auch beim Gesunden, nachweisen können.

4. Zusammenfassung.

Auf Grund unserer Versuche haben wir festgestellt, daß das Pyramidon mehrere Funktionen des Stoffwechsels in deutlicher charakteristischer Weise beeinflußt. Es setzt die Wärmebildung dann herab, wenn sie erhöht ist, es setzt den Eiweißumsatz herab und verursacht eine Retention von Wasser und in stärkerem Maße von Kochsalz.

Es ist nötig zu fragen, ob dem Pyramidon bzw. Antipyrin noch andere Wirkungen auf den Körper eigen sind. Die Beeinflussung der Wärmeabgabe ist bekannt. Aus den Versuchen von Liepelt wissen wir, daß die Atmungsgröße abnimmt. Starkenstein (20) hat festgestellt, daß die Adrenalinglykosurie bei Anwendung von Antipyrin sehr viel geringer ausfällt; Mansfeld (21) hat diese Versuche im wesentlichen bestätigt, seine Polemik richtet sich mehr gegen den von Starkenstein angenommenen Angriffspunkt und gegen die von diesem aufgestellten Verallgemeinerungen. Endlich ist es jedermann geläufig, daß diese Körper eine allgemeine beruhigende Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben, die ihre außerordentlich verbreitete Verwendung als sogenannte Nervina erklärt.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß die genannten Einflüsse auf Vasomotoren, Atmung und Adrenalinglykosurie zentraler Natur sind.

Auch von der Wärmebildung bzw. Wärmeregulation steht dies fest. Ebenso ergibt sich die Möglichkeit einer zentralen Vermittlung beim N-Stoffwechsel, da wir durch die Untersuchungen von Freund und Grafe (22) die Bedeutung des Gehirns für den N-Umsatz etwas näher kennen gelernt haben. Und endlich hat auch beim Wasser- und Kochsalzwechsel die Annahme keine Schwierigkeit, daß die Pyramidonwirkung eine zentrale ist.

Wir wissen, daß wir von zahlreichen Stellen im Zentralnervensystem aus Polyurie erzeugen können, wir finden beim Diabetes insipidus oft pathologische Veränderungen im Zwischenhirn oder Oblongata; wir kennen durch Jungmann und Meyer eine durch Stich ins Rautenhirn erzeugte Störung des NaCl-Wechsels. Es dürfte demnach gerechtfertigt sein, den Einfluß des Pyramidons auf Wasser- und Kochsalzhaushalt ebenfalls als zentral bedingt aufzufassen.

Wenn wir versuchen, eine genauere Lokalisation dieser Zentren vorzunehmen, so werden wir einmal auf das Zwischenhirn verwiesen (Wärmeregulation, Wasser-Kochsalz), dann auf die Oblongata (Atmung, Wasser-Kochsalz). Wir wissen aber, daß auch die Atmung von höher gelegenen Gehirnteilen beeinflußt werden kann, und gerade ihre häufige Verknüpfung mit der Wärmeregulation legt auch hier den Gedanken an das Zwischenhirn nahe. Aber wir möchten doch mit der Behauptung, daß das Pyramidon in erster Linie auf das Zwischenhirn einwirke, etwas zurückhaltend sein, denn unsere Kenntnisse von den Funktionen dieses Hirnteiles befinden sich noch in den Anfängen der Entwicklung.

Auch die Frage, ob die angeführten Zentren von sympathischer Natur sind, erscheint uns noch nicht spruchreif; es mag genügen, festzustellen, daß das Pyramidon zahlreiche vegetative Zentren in ihrer Funktion beinflußt.

Es bleibt noch ein Wort zu sagen zu der antipyretischen Wirkung. Wir können auf Grund unserer Versuche behaupten, daß Pyramidon entfiebert dadurch, daß es die Wärmebildung herabsetzt, die Wärmeabgabe steigert; oder anders ausgedrückt dadurch, daß es Wärmebildung und Wärmeabgabe in ein derartiges Verhältnis zueinander setzt, daß die Temperatur normal wird. Es entspricht aber dieser Vorgang zweifellos nicht der spontanen Entfieberung, bzw. der gewöhnlichen Fieberlosigkeit. Bei der spontanen Entfieberung haben wir Abfall der Wärmebildung zur Norm, ja unter die Norm; bei Pyramidonwirkung nur Abnahme der Wärmebildung, die aber zu normalen Werten nicht abfällt. Die Differenz wird zweifellos ausgeglichen durch vermehrte Wärmeabgabe, die also wohl bei der

Pyramidonentfieberung von größerer Bedeutung ist als bei der spontanen.

Ebenso finden wir bei Steigerung des Stoffwechsels ohne Fieber durch Pyramidon zwar eine Abnahme der Wärmebildung, aber nicht bis zur Norm, woraus mit Sicherheit zu schließen ist, daß auch hier dauernd die Wärmeabgabe höher ist als beim Gesunden, was sie übrigens bei kontinuierlichem Fieber auch ist. Es ist sogar anzunehmen, daß die dauernde Gesamtwärmeabgabe bei durch Pyramidon erzeugter Fieberlosigkeit geringer ist als während des dauernden Fiebers, da ja nur eine geringere Wärmebildung auszugleichen ist.

Das Pyramidon verhindert, wenn einmal die Temperatur normal ist, den Wiederanstieg dadurch, daß es eine erneute Vermehrung der Wärmebildung unterbindet.

5. Klinische Beobachtungen.

Es ist wohl nicht nötig, das für und wider der Bädertherapie, speziell des Typhus abdominalis, des näheren zu erörtern. Sie hat den Wechsel der Anschauungen überdauert, gemildert zwar in der Art der Durchführung, eingeschränkt durch strenge Indikationsstellung, aber doch für eine Reihe von Fällen in ihrer Nützlichkeit allgemein anerkannt.

Bei der medikamentösen antipyretischen Behandlung folgte der anfänglichen Begeisterung erst Kritik, und dann unter dem Eindruck der veränderten theoretischen Anschauungen von den meisten Seiten scharfe Ablehnung, die sich vor allem gegen die zahlreichen schädlichen Auswüchse dieser Therapie mit Recht wandte.

Aber damit, daß man den Temperaturverlauf wieder unbeeinflußt ließ, war in vielen Fällen weder der Kranke, noch der Arzt zufrieden. Eine ganze Reihe von subjektiven Beschwerden wie auch von Krankheitserscheinungen forderte therapeutisches Eingreifen. Und so erinnerte man sich wieder der Erfolge, die die vorhergehende Generation auf Grund eingehender Beobachtung ihrer antipyretischen Therapie zugeschrieben hatte.

Unter den unzähligen neuen Mitteln erwies sich das Pyramidon infolge seiner geringen Nebenwirkungen und seiner Unschädlichkeit den anderen überlegen. Valentini (23) hat 1903 seine systematische, aber nicht etwa schematische Verwendung bei der Behandlung des Typhus eingeführt und eine ganze Anzahl von Beobachtern berichteten über gute Erfahrungen, besonders seit die anfangs recht hohen Gaben etwas veringert wurden, wesentlich auf den Rat von Moritz (24). Auch wir haben vielfach sehr gutes von der Pyramidonbehandlung

gesehen, ebenfalls besonders bei Typhus, viel seltener bei Tuberkulose, wovon nachher die Rede sein soll. Die Durchführung der Behandlung ist nur technisch recht schwierig, da sie große Sachkenntnis und viel persönliche Übung erfordert.

Wir schlagen folgendes Verfahren ein: Die Körpertemperatur wird, am besten vormittags, durch einige Pyramidongaben von 0,1 bis 0,15 g, die in Abständen von 1 Stunde gegeben werden, zum Absinken gebracht. Dann nehmen wir mindestens jede Stunde eine Temperaturmessung vor. Sobald die Temperatur etwas zu steigen beginnt, bekommt der Kranke wieder 0,1 g (eventuell 0,05 oder 0,15 g), sinkt dagegen die Temperatur, so bekommt er nichts, bleibt sie gleich, so kann man nichts oder 0,05 g geben. Auf diese Weise gelingt es in sehr vielen Fällen, die Temperatur ziemlich konstant um 37° zu halten. Allerdings ist eine sehr große Erfahrung nötig, bis die richtige Art der Dosierung gelernt ist, und selbst dann gelingt es nicht immer, plötzliche Temperaturanstiege oder, wenn man dann größere Gaben reicht, schnelle Temperaturabfälle zu vermeiden. Besonders nachmittags ist es oft nötig, größere Dosen zu geben, da die Temperatur um diese Zeit besondere Neigung zum Anstieg hat.

Im allgemeinen reichen 1,0—1,5 g zur Erreichung der gewünschten Wirkung aus, aber wir scheuen auch größere Mengen bis etwa 1,8 g keineswegs. Bei Nacht pflegen wir uns mit Messungen alle 2—3 Stunden zu begnügen; auch diese lassen wir meist ausfallen, wenn der Kranke schläft, denn unserer Erfahrung nach geht die Temperatur während des Schlafes nur selten in die Höhe.

Mit besonderem Nachdruck möchten wir darauf hinweisen, daß es keineswegs darauf ankommt, die Kranken völlig fieberfrei zu machen. Vielmehr handelt es sich darum, die Temperatur niedrig und gleichzeitig möglichst gleichmäßig zu gestalten, da stärkere Temperaturschwankungen offenbar hohe Anforderungen an die Wärmeproduktion stellen und so die Kranken sehr stark mitnehmen. Fröste und Schweiße muß man mit aller Kraft zu vermeiden suchen, aber wir sagten schon, daß dies nicht unter allen Umständen gelingt.

Die meisten Typhuskranken können so bei 37° gehalten werden, bei anderen gelingt dies nur unter Aufwand großer Pyramidonmengen. In diesen Fällen genügt es vollkommen, wenn eine Temperatur von etwa 38° festgehalten wird.

Wir haben diese Behandlung bei manchen Kranken mehrere Wochen hindurch fortgesetzt, ohne je irgendwelche unangenehme Störungen zu beobachten. Kranke mit Darmblutungen oder Peritonitis und Herzkranke haben wir nicht mit Pyramidon behandelt.

Geht während der Darreichung von Pyramidon die Temperatur von selbst zurück, so bemerkt man das an den viel geringeren Pyramidonmengen, die nötig sind, um die Temperatur in Schranken zu halten.

Manche Kranke eignen sich nicht zur Pyramidonbehandlung, weil man zu große Mengen des Mittels zur Erzielung eines Erfolges brauchen würde. Das heißt: bei solchen Kranken ist die Steigerung der Wärmeproduktion eine sehr erhebliche. Das finden wir namentlich bei jungen, kräftigen Menschen im Beginn schwerster fieberhafter Infekte. Einzelne Forscher haben noch immer große Neigung, auf die Erhöhung der Wärmebildung im Vorgang des Fiebers wenig Wert zu legen. Sie übertragen gern die Befunde späterer Krankheitsstadien oder an schwächlichen Kranken (vgl. Versuch 9, S. 266) generell auf die Vorgänge im Beginn des Fiebers. Diese Forscher sollten die außerordentliche Erhöhung der Wärmebildung im Beginn schwerer Infekte und die hier eben angeführten Erfahrungen beim Pyramidongebrauch berücksichtigen. Übrigens sind die Grundlagen hierfür gar nicht neu; in den alten Beobachtungen von Liebermeister über die Chininbehandlung der Typhuskranken ist schon genau das gleiche gefunden worden: es gibt schwere Typhuskranke, namentlich im Anfang der Krankheit, deren Temperatur auch durch große Chiningaben nicht herabgesetzt werden kann.

Man wird nun fragen, was eine derartige systematische antipyretische Therapie für Nutzen bringen soll, da wir doch zweifelsfrei wissen, daß die bei fieberhaften Krankheiten vorkommenden Organveränderungen nicht so sehr der Temperatur als vielmehr der Infektion zur Last fallen. Es ist sicher nicht so sehr der Abfall der Temperatur an sich, als die diesen begleitenden Umstände, die uns diese Therapie so nützlich machen.

Am wichtigsten scheint uns die Veränderung des Sensoriums. Kranke, die völlig benommen dalagen, denen zu Anfang das Pyramidon nur mit großer Schwierigkeit beizubringen war, finden wir am Tage darauf leidlich munter; sie werden klarer, essen freiwillig und mit einigem Appetit, verlieren ihre motorische Unruhe, und was am wertvollsten ist, es ist wieder möglich, sie zu tiefem Atmen zu veranlassen. Was das für die Verhinderung der so gefürchteten Pneumonien, für die schwierige Ernährung und im ganzen für die Pflege bedeutet, bedarf keiner näheren Ausführung. Im ganzen können wir sagen, daß wir bei Pyramidon etwa dieselben Einwirkungen auf den Allgemeinzustand finden können, die wir an der Bädertherapie so sehr schätzen. Die außerordentliche Vereinfachung der Pflege und

der Behandlung gegenüber der Hydrotherapie ist so in die Augen springend, daß wir die letztere fast nur noch in den Fällen verwenden, bei denen wir mit Pyramidon nicht zum Ziel kommen. Und das sind dann nicht selten die Kranken, bei denen auch die Bädertherapie als antipyretische Methode mehr oder weniger versagt.

Aber die Wirkungen des Pyramidon erstrecken sich weiter bis in die Rekonvaleszenz. Es fällt uns immer wieder auf, in wie verhältnismäßig gutem Zustand diese Kranken in die Rekonvaleszenz eintreten und wie rasch sie sich erholen. Es ist natürlich schwer, dies durch Zahlen zu belegen, aber wir haben doch den ganz bestimmten Eindruck.

Es dürfte dies auf der einen Seite eine Folge der Herabsetzung des Stoffwechsels sein, wie wir sie in unseren Untersuchungen nachweisen konnten, auf der anderen aber — und das wohl noch mehr — eine Folge davon, daß die Kranken weniger benommen sind und leichter und mit einigem Appetit essen können. So ist es möglich, den während der Infektion doch meist wesentlich gesteigerten Nahrungsbedarf zum großen Teil zuzuführen und dadurch eine extreme Abmagerung zu verhindern.

Es ist noch zu betonen, daß die Kranken auch subjektiv sich wesentlich besser fühlen. Vor allem geben sie von selbst an, daß der lästige Kopfdruck nachläßt oder verschwindet.

Wir behandeln mit Pyramidon nur die Kranken, bei denen eine schwere Infektion angenommen werden muß und bei denen gerade die Allgemeinerscheinungen im Vorderdrund stehen. Es ist unserer Meinung nach nicht notwendig, auch Leichtkranke mit Pyramidon zu behandeln, da diese der Infektion als solcher ja kaum erliegen. Eine Vermeidung der mit den organischen Veränderungen zusammenhängenden Komplikationen (Blutung, Perforation) können wir aber nicht erwarten, da von einer spezifischen Einwirkung nicht die Rede sein kann.

Viel weniger ermutigend sind die Ergebnisse dieser Form der Behandlung bei Kranken mit Tuberkulose.

Schwere Fälle eignen sich meist nicht; die Kranken fühlen sich während der ersten 1—2 Tage der antipyretischen Behandlung ganz wohl, oft besser als vorher; aber sie bekommen dann leicht Übelkeit, Erbrechen und fühlen sich schlecht. Einige klagen über Herzklopfen. Verhältnismäßig oft ist es mit den zulässigen Dosen nicht möglich, den abendlichen Temperaturanstieg zu verhindern. Einzelne Kranke vertrugen besser als Pyramidon das Novalgin (Höchst) in Gaben von 1,5—2,0 g im Tag.

Weniger Schwerkranke empfanden die Entfieberung vielfach sehr angenehm, sie bekamen besseren Appetit, fühlten sich wohler und freuten sich vor allem, daß die mit lästigen Schweißen verknüpften Temperaturschwankungen ausblieben. Dabei machten wir die Erfahrung, daß oft schon mit geringen Mengen (0,5—1,0 g Pyramidon, 0,5—1,2 g Novalgin im Tag) eine genügende Wirkung zu erreichen ist.

Bei den Leichtkranken ist es meist ohne Schwierigkeit möglich, die geringen Temperaturanstiege mit kleinen Gaben zu verhindern.

Einige Aufmerksamkeit verdient noch bei den Kranken mit Tuberkulose das Verhalten der Temperatur nach Aussetzen der Pyramidondarreichung. Es kommen da verschiedene Typen vor, worauf Königer (25) kürzlich hinwies. Bei zahlreichen Kranken ist eine Änderung gegenüber der Zeit vor Pyramidon nicht zu bemerken. Andere, vor allem leichte Fälle, verlieren ihre Temperatursteigerungen dauernd und bleiben fieberfrei, an sich zweifellos eine erfreuliche Wirkung. Wir haben oben bei unseren Gaswechseluntersuchungen einen entsprechenden Befund erwähnt: ein mehr oder weniger lang dauerndes Absinken des Stoffwechsels über die Pyramidondarreichung hinaus. Einen dritten Typ zeigen besonders die schweren Fälle. Hier setzt sofort mit dem Aussetzen der Pyramidonwirkung ein rascher und hoher Temperaturanstieg ein und das Fieber bleibt mehrere Tage höher als früher, meist unter erheblichen subjektiven Beschwerden. Da diese Kranken das Pyramidon sowieso nicht gut vertragen, muß bei ihnen jede längere Pyramidonmedikation unterbleiben. Um so mehr ist die dauernde Entfieberung mancher leichten Fälle zu begrüßen. Leider ist es nicht möglich, die Nachwirkung im voraus zu beurteilen, und so können wir auch bei leichteren Fällen durch unangenehme Nachwirkungen Überraschungen erleben.

Königer hat auf ähnliche Beobachtungen eine intermittierende, antipyretische Tuberkulosetherapie begründet, über die uns eigene Erfahrungen fehlen. Wir können jedoch seine Meinung nicht teilen, daß die Nachwirkungen mit spezifischen Reaktionen zusammenhängen, die durch das Wegbleiben des Pyramidon ausgelöst werden sollen. Wir haben objektive Veränderungen am Krankheitsherd — Physikal-Befund, Menge des Auswurfs — während und nach Pyramidondarreichung nicht feststellen können und halten solche auch in Anbetracht des zentralen Angriffspunktes nicht für sehr wahrscheinlich. Es ist wohl einfacher, die Temperaturnachwirkungen damit zu er-

klären, daß die wärmeregulatorischen Zentren nach Aufhören der Pyramidonwirkung von neuem durch dieselben toxischen Substanzen in Erregung versetzt werden, die wähend der Pyramidonwirkung ihren Angriffspunkt nicht zu stören vermochten. Daß dabei mitunter besonders hohe Temperaturanstiege eintreten, kann für diese Auffassung kein Hindernis bilden.

Von einer direkten spezifischen Wirkung auf den tuberkulösen Prozeß ist ebensowenig wie beim Typhus zu reden.

Die klinische Beobachtung zeigt uns also neben der antipyretischen vor allem eine Einwirkung auf das Sensorium und auf gewisse Allgemeingefühle, eine Wirkung, die sich durch Besserung des Allgemeinbefindens, der Stimmung, des Appetits und Abnahme der Benommenheit äußert. Bei hoher Dosierung und bei pyramidon-»empfindlichen« Kranken tritt dann leicht ein Umschlag nach der entgegengesetzten Seite ein: wir sehen Appetitlosigkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Herzklopfen. Und dies besonders dann, wenn auch die antipyretische Wirkung ausbleibt.

Wir haben keine Möglichkeit, diese Allgemeingefühle im Gehirn irgendwie zu lokalisieren. Interessant erscheint, daß ein Stoff, der wohl auf die vegetativen Zentren des Zwischenhirns wirkt und der von dort aus ganz bestimmte Folgen erzielt (Veränderungen des Stoffwechsels und der Eigentemperatur), zugleich die seelischen Verrichtungen zur Norm zurückführt; also, obwohl er selbst ein narkotisierendes, schmerzstillendes Mittel ist, eine Art von Narkose aufhebt. Man kann da natürlich an gleichzeitige Wirkung auf das Großhirn denken. Aber man wird auch ins Auge fassen können, daß doch vielleicht der Erregungszustand der vegetativen Zentren im Zwischenhirn, sei es mit, sei es ohne Temperaturerhöhung, seelische Wirkungen erzeugt. Die nächste Aufgabe der Forschung muß sein, klarere Vorstellungen über den Zustand dieser Nervenzentren im Fieber zu gewinnen, als wir sie bisher besitzen.

Literatur.

1. Liebermeister, Pathologie und Therapie des Fiebers. — 2. Riethus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. — 3. Meyer-Gottlieb, Experim. Pharmakologie 4. Aufl. — 4. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. — 5. Stuhlinger, Ebenda Bd. 43. — 6. Liepelt, Ebenda Bd. 43. — 7. Löwi in Noordens Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels Bd. 2. — 8. Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 65. — 9. Schumburg-Zuntz, Physiol. d. Marschs. — 10. DuBois, Arch. of inter. med. Bd. 19. — 11. Harris-Benedict, Carnegie Instit. Publ. Nr. 279. — 12. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. — 13. Fr. Müller in Leydens Handb. der Ernährungstherapie

Bd. 1. — 14. Isenschmid, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75. — 15. Eppinger, Path. u. Therapie d. menschlichen Ödems. — 16. Jungmann-Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 73. — 17. Aschner, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 28. — 18. Leschke, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87. — 19. Ausführl. Literaturverz. bei Löwi in Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels Bd. 2. 20. Starkenstein, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 10. — 21. Mansfeld, Pflügers Arch. Bd. 161. — 22. Freund-Grafe, Ebenda Bd. 168 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 93. — 23. Valentini, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 16. — 24. Moritz s. Jacob, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33, 1914, Nr. 47. — 25. Königer, Ebenda 1920, Nr. 8.

XIX.

Aus der Medizinischen Klinik zu Halle a. S.
(Prof. Volhard.)

Zur Frage der Parenchymverfettung.

Von
Hermann Strauß (Assistent), C. Popescu-Inotesti und C. Radoslav
aus Bukarest.

(Eingegangen am 21. II. 1923.)

Die Frage, ob es sich bei der Verfettung parenchymatöser Organe um Neubildung von Fett aus dem Protoplasmaeiweiß der Zellen handelt oder ob das Fett, sei es innerhalb des Organs (Phanerose) oder außerhalb desselben (Infiltration), präformiert ist, ist schon seit langer Zeit strittig. Die pathologische Anatomie hat sich in letzter Zeit (Kraus, Ribbert) gegen die Fettbildung aus Eiweiß bei degenerativen Vorgängen entschieden. Physiologische Untersuchungen sind auf verschiedene Weise angestellt worden. Einmal hat man durch Gewebszüchtung nach Carrel diese Frage zu entscheiden versucht. Ferner sind Durchströmungsversuche am frischen Organ angestellt worden. Die Untersuchungen haben keine sichere Entscheidung gebracht.

Rosenfeld[1]) nimmt an, daß es sich um Sichtbarwerden vorgebildeten Fettes in der Zelle handelt. Dietrich[2]) hat mit Gewebszüchtung Fettvermehrung in den Randpartien seiner Gewebe gefunden, die er durch Infiltration aus den umgebenden Geweben erklärt. Andererseits ist nach Weinlands[3]) Versuchen die Möglichkeit der Fettbildung aus Zelleiweiß gegeben.

Dieses Problem ist 1914 von Groß und Vorpahl[4]) von neuem angegriffen worden. Sie haben zuerst bei der Anwendung der

1) Verhandlg. d. Kongr. f. innere Med. 1902; Patholog. Gesellsch. 1903.
2) Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1510.
3) Zeitschr. f. Biologie Bd. 51, S. 197.
4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76 und 77.

Methode von Carrel histologisch eine Fettvermehrung in den Randpartien gezüchteter Gewebsteile beobachtet. Da aber die Ergebnisse nicht eindeutig waren, suchten sie die Frage durch chemische Analyse durchströmter Organe zu entscheiden.

Ihre Methode war folgende: In einem einfachen von Groß konstruierten Apparat wurden Nieren frisch getöteter Tiere mit Ringerlösung durchspült. Das Prinzip des Apparates besteht in einem Becherglas, das in einem größeren Gefäß mit Ringerlösung, die auf 37° gehalten wird, montiert ist. Das Organ hängt in dem inneren Gefäß und wird mit Ringerlösung durchströmt, die durch Passieren des äußeren Glases die Temperatur von 37° angenommen hat. Die durchspülte Niere sowie die andere frische Niere des Tieres wurden nach der Methode von Kumagawa-Suto bzw. Rosenfeld auf ihren Fettgehalt analysiert. Zur Analyse wurde ausschließlich die sorgfältig abgetrennte Rinde benutzt. Die erhaltenen Zahlen wurden auf die Trockensubstanz der Rinde bezogen. Von einer Wägung des frischen Organs wird nicht berichtet. Mikroskopisch wurden Stücke der Nierenrinde nach Formolbehandlung in mit Sudan oder Osmium gefärbten Gefrierschnitten untersucht.

Mit dieser Methode haben die Autoren stets Fettvermehrung gefunden, die nach ihrer Ansicht ausschließlich auf Fettneubildung und nicht etwa auf scheinbarer Vermehrung infolge Ausschwemmung von Eiweiß beruht.

Als Beispiel ihrer Ergebnisse sei Versuch 2 zitiert:

Versuch 2.

Kaninchen durch Nackenschlag getötet.

a) Rechte Niere direkt entnommen. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,401 g trocknes Pulver. Ätherextraktion. Extrakt = 0,047 g = **11,7%** der Trockensubstanz.

b) Linke Niere 17 Stunden mit Ringerlösung durchspült. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,421 g trocknes Pulver. Ätherextrakt = 0,081 g = **19,2%** der Trockensubstanz.

Diese Arbeit haben Munk und Rother[1]), wie wir erst nach Beginn unserer Versuche sahen, nachgeprüft. Sie arbeiteten sowohl mit Durchspülung als auch einfach mit Schütteln mit Ringerlösung mit dem Ergebnis, daß die Versuche von Groß und Vorpahl keinen Beweis für Fettbildung in den auf diese Weise behandelten Organen liefern, da die einfache Berechnung auf Prozente der Trockensub-

1) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 140.

stanz falsch sei. Sie stützen sich dabei auf die Arbeiten von Underhill und Hendrix[1]), die bei der Durchströmung von Nieren bald eine Zunahme, bald eine Abnahme des Fettgehaltes fanden, und zwar auf Grund verschieden starker Ausschwemmung von Trockensubstanz.

Die allgemein biologische Wichtigkeit dieses Problems und seine Bedeutung für die Pathologie der Nierenkrankheiten ließen es erwünscht erscheinen, die Versuche von Groß und Vorpahl und ihrer Kritiker nachzuprüfen.

In der Versuchsanordnung haben wir uns im wesentlichen an die Angaben von Groß und Vorpahl gehalten. Statt der Ringerlösung haben wir die neu von Fleisch[2]) angegebene Lösung angewendet, da wir uns von einer sauerstoffhaltigen Lösung mehr Erfolg versprachen, und weil ferner die Azidität und molekulare Konzentration dieser Lösung dem Blutserum noch näher steht als die Ringerlösung. Die Lösung nach Fleisch hat folgende Zusammensetzung: NaCl 10,5 g; KCl 0,5 g; $CaCl_2$ 0,3 g; $MgCl_2$ 0,1 g; H_3PO_4 1 : 1 normal 5,0 g; H_2O 50,0 ccm. Filtrieren. Zu 1000 ccm Wasser 50 ccm dieser Stammlösung, kochen, abkühlen, mit O_2 sättigen, 5,0 ccm steriler 1 : 1 normaler Natriumkarbonatlösung zugeben.

Als Versuchstiere haben wir Hunde und Katzen benutzt. Die eine Niere des soeben getöteten Tieres wurde frisch zur Analyse entnommen, die andere sofort in den oben beschriebenen Apparat gebracht und 7 bis 37 Stunden durchströmt. Ferner haben wir den Einfluß der Temperatur der Lösung geprüft, indem wir einmal mit Fleischlösung von Zimmertemperatur, das andere Mal bei 37° durchströmten. Die Fettanalyse geschah stets nach Kumagawa-Suto, welche wir für die sicherste Methode für derartige Untersuchungen halten. Es wurde die ganze Niere frisch gewogen, ebenso nach Durchspülung, ferner das Gewicht nach Trocknen auf Konstanz bei 60° bestimmt. Bei der Fettanalyse wurden die ganze Niere, ferner Rinde und Mark getrennt analysiert. Die histologische Untersuchung geschah wie bei Groß und Vorpahl in Gefrierschnitten nach Formolhärtung mit Sudan III.

Bei diesem Vorgehen haben wir Ergebnisse erhalten, die im Widerspruch zu denen der Autoren stehen. Berechnen wir unsere Analysen auf die Trockensubstanz, so bekommen wir allerdings in der durchströmten Niere eine scheinbare Vermehrung der Fette. Diese Erscheinung beruht aber auf einem Trugschluß. Die Autoren haben nämlich geglaubt, daß der Trockengehalt des Gewebes unabhängig von der vorhergehenden Behandlung sei. Es hat sich nun aber herausgestellt, daß die durchspülten Gewebe erheblich weniger Trockensubstanz enthalten als die frischen Organe, so daß man

1) Journ. of biol. Chem. 1915, Bd. 22.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 94.

schließen kann, daß Verluste bei der Durchspülung stattgefunden haben. Dies geht aus folgenden Versuchen eindeutig hervor.

Versuch 2.

Kaninchen durch Entbluten aus der Carotis getötet.

a) Rechte Niere. Sofort zur Durchspülung in den Apparat gebracht. Dauer 20 Stunden. Gewicht der frischen Niere 3,95 g, nach Trocknen **0,38** g. Fettbestimmung: Neutralfett **22,40** g in **100** g trockener Niere. Absolute Menge an Neutralfett **0,0859** g, an Cholesterin 0,0200 g (d. h. also bezogen auf die Trockensubstanzmenge der ganzen Niere). Histologisch: im Schnitt durch die ganze Niere kein Fett nachweisbar.

b) Linke Niere. Gewicht frisch 3,87 g, nach Trocknen **0,77** g. Fettbestimmung: Neutralfett **12,82** g in **100** g trockener Niere. Absolute Menge: Neutralfett **0,0871** g, Cholesterin 0,0262 g.

Versuch 3.

Kaninchen wie oben getötet.

a) Rechte Niere. Gewicht frisch 4,80 g. Nach Durchströmung (wie oben) wurden Rinde und Mark sorgfältig getrennt und bei 60° getrocknet. Trockensubstanz: Rinde **0,3324** g, Mark **0,2267** g, zusammen **0,5591** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: Rinde **20,58** g, Mark **18,70** g, Mittel **19,46** g. Neutralfett absolut: Rinde **0,0684** g, Mark **0,0423** g, zusammen **0,1107** g. Cholesterin absolut: Rinde 0,0218 g, Mark 0,0151 g, zusammen 0,0369 g. Histologisch: kein Fett nachweisbar.

b) Linke Niere. Gewicht frisch 4,85 g, nach Trocknung (ohne Durchspülung) bei 60°, wobei wieder Rinde und Mark getrennt behandelt wurden. Trockensubstanz: Rinde **0,7240** g, Mark **0,3890** g, zusammen **1,1130** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: Rinde **12,88** g, Mark **12,65** g, Mittel **12,76** g. Neutralfett absolut: Rinde **0,0859** g, Mark **0,0482** g, zusammen **0,1341** g. Cholesterin absolut: Rinde 0,0200 g, Mark 0,0111 g, zusammen 0,0311 g.

Versuch 4.

Kaninchen getötet wie oben.

a) Rechte Niere. Gewicht frisch 2,35 g. 20 Stunden durchströmt. Danach Rinde sorgfältig abgetrennt, getrocknet. Trockensubstanz: **0,3145** g. Neutralfett in 100 g trockener Rinde: **17,18** g. Neutralfett abolute Menge: **0,0540** g, Cholesterin 0,0178 g. Histologisch: kein Fett.

b) Linke Niere. Gewicht frisch 2,28 g. Rinde abgetrennt und getrocknet. Trockensubstanz: **0,5589** g. Neutralfett in 100 g trockener Rinde: **11,84** g. Neutralfett absolute Menge: **0,0664** g, Cholesterin 0,0280 g. Histologisch: kein Fett.

Vorstehende Zahlen zeigen, daß stets, gleichgültig ob die ganzen Nieren, Rinde oder Mark untersucht werden, die durchspülten Organe prozentual ein bedeutendes Mehr an Fett gegenüber den frischen

Organen aufweisen, woraus Groß und Vorpahl ihre Schlüsse über Fettbildung in der durchströmten Niere gezogen haben. Aber es geht ebenso eindeutig aus den Versuchen, die möglichst genau von gleichen Gewebsmengen frischer wie durchspülter Organe ausgingen, hervor, daß diese Berechnung auf die Trockensubstanz falsch ist. Denn die durchströmten Nieren enthalten immer weniger Trockensubstanz als die gleichen Mengen frischen Organs, und zwar handelt es sich dabei um große Unterschiede, die ausschließlich von der Dauer der Durchströmung abhängen.

Folgende Versuche beweisen diese Auffassung.

Versuch 1.

Hund durch Entbluten getötet.

a) Rechte Niere. Gewicht frisch 8,05 g. Durchströmung 36 Stunden lang. Trockensubstanz der ganzen Niere: **1,02** g. Neutralfett in 100 g trockener Niere: **19,86** g. Neutralfett absolute Menge: **0,1942** g, Cholesterin 0,0490 g.

b) Linke Niere. Gewicht der frischen Niere 8,07 g. Gewicht der sofort getrockneten Niere: **2,26** g. Neutralfett in 100 g trockener Niere: **10,55** g. Neutralfett absolute Menge: **0,2394** g, Cholesterin 0,0573 g.

Versuch 5.

Kaninchen durch Nackenschlag getötet.

a) Rechte Niere. Gewicht frisch 5,10 g. Durchströmung **30** Stunden lang. Trockensubstanz der ganzen Niere: **0,6342** g. Neutralfett in 100 g trockener Niere: **23,43** g. Neutralfett absolute Menge: **0,1486** g, Cholesterin 0,0198 g.

b) Linke Niere. Gewicht der frischen Niere 5,08 g. Gewicht der sofort getrockneten Niere **1,4152** g. Neutralfett in 100 g trockener Niere: **14,19** g. Neutralfett absolute Menge: **0,1508** g, Cholesterin 0,0332 g. Histologisch: in beiden Nieren kein Fett.

Versuch 4.

Kaninchen entblutet.

a) Rechte Niere. Gewicht der frischen Niere 3,00 g, **7** Stunden durchspült, danach Mark und Rinde abgetrennt und getrocknet. Trockengewicht der Rinde **0,3389** g, Mark **0,0501** g, zusammen **0,3890** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: Rinde **20,00** g, Mark **19,20** g, Mittel **19,60** g. Neutralfett absolute Menge: Rinde **0,06778** g, Mark **0,00962** g, zusammen **0,07740** g. Cholesterin absolute Menge: Rinde 0,0164 g, Mark 0,0018 g, zusammen 0,0182 g.

b) Linke Niere. Gewicht der frischen Niere 3,05 g. Sofort Rinde und Mark der frischen Niere abgetrennt und getrocknet. Trockengewicht der Rinde **0,3946** g, Mark **0,0556** g, zusammen **0,4502** g. Neutralfett

in 100 g Trockensubstanz: Rinde **18,33** g, Mark **18,25** g. Neutralfett absolute Menge: Rinde **0,0724** g, Mark **0,0101** g, zusammen **0,0825** g. Cholesterin absolute Menge: Rinde 0,0180 g, Mark 0,0099 g, zusammen 0,0199 g. Histologisch: in beiden Nieren kein Fett.

Diese Versuche, die ebenfalls an möglichst gleichen Mengen Ausgangsmaterials vorgenommen wurden, zeigen, daß nach 7, 30 und 36 Stunden Durchströmungsdauer ein großer Unterschied an Trockensubstanz besteht, der der Durchströmungsdauer proportional ist. Bei **30—36** Stunden durchströmten Nieren beträgt die Menge an Trockensubstanz weniger als die Hälfte der gleichen Menge frischen Organs. Nach 7 Stunden ist der Unterschied noch gering, wenn auch deutlich (0,38 : 0,45).

Wir sind nun noch weiter gegangen. Groß und Vorpahl glaubten, daß eine Ausschwemmung von Trockenmasse nicht die Ursache dieser Unterschiede sein könnte. Um dies zu beweisen, haben sie Nieren einmal bei 18° und einmal bei 37° durchspült und keinen Unterschied dabei gefunden, woraus sie schließen, daß eine relative Fettvermehrung ausgeschlossen sei (s. Versuch 8 ihrer Protokolle). Dagegen meinen andere Autoren und besonders Munk, daß der Grad der Ausschwemmung der Trockensubstanz nicht nur von der Dauer, sondern vielleicht auch von der Temperatur abhängig sei.

Um dies zu entscheiden, haben wir während 20 Stunden die eine Niere mit Fleischlösung von Zimmertemperatur, die andere bei 37° durchströmt. Auch diese Untersuchungsergebnisse stehen im Gegensatz zur Ansicht von Groß und Vorpahl.

Versuch 7.

Kaninchen durch Nackenschlag getötet.

a) Rechte Niere. Gewicht frisch 3,90 g. 20 Stunden bei **37°** durchspült. Trockengewicht der ganzen Niere **0,4792** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: **18,77** g. Neutralfett absolute Menge: **0,0875** g, Cholesterin 0,0214 g.

b) Linke Niere. Gewicht frisch 4,00 g. 20 Stunden bei **18°** durchspült. Trockengewicht der ganzen Niere: **0,4871** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: **18,36** g. Neutralfett absolute Menge: **0,0894** g, Cholesterin 0,0164 g. Histologisch: in beiden Nieren kein Fett.

Versuch 8.

Kaninchen wie oben getötet.

a) Rechte Niere. Gewicht frisch 2,45 g. 20 Stunden bei **37°** durchspült. Trockensubstanz der ganzen Niere: **0,3474** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: **16,19** g. Neutralfett absolute Menge: **0,0563** g, Cholesterin 0,0104 g. Histologisch: Spuren von Fett (Sudan III).

b) Linke Niere. Gewicht frisch 2,51 g. 20 Stunden bei **18°** durchspült. Trockensubstanz der ganzen Niere: **0,3670** g. Neutralfett in 100 g Trockensubstanz: **15,67** g. Neutralfett absolute Menge: **0,0575** g, Cholesterin 0,0114 g. Histologisch: Spuren von Fett.

Wir sehen also deutlich, daß die Ausschwemmung lediglich von der Dauer der Durchspülung, nicht aber von der Temperatur abhängig ist. Wir haben in beiden Versuchen bei Variierung der Temperatur keinen Unterschied gefunden. Warum Groß und Vorpahl andere Ergebnisse hatten, können wir nicht erklären, da unsere Versuche eindeutig sind.

Schließlich wäre noch festzustellen, ob die Nieren bei so langer Durchströmung noch ihre Lebensfunktion in dem Maße beibehalten, daß sie einen so komplizierten Prozeß wie die Umwandlung von Eiweiß in Fett zu vollziehen imstande sind. Selbstverständlich könnte dieser Vorgang nur in der lebenden Zelle vor sich gehen. Groß und Vorpahl nehmen als notwendige Voraussetzung für ihre Hypothese an, daß die Zellen während der Durchströmung noch leben. Auch diese Frage bedürfte der Nachprüfung. Wir können aber gerade aus diesen letzten Befunden die Annahme, daß es sich um Fettbildung durch die lebende Zelle handelt, widerlegen. Denn die Befunde waren bei 18° dieselben wie bei 37°. Es ist aber ausgeschlossen, daß die Nierenzellen bei Zimmertemperatur 20 Stunden am Leben bleiben! Eine hier naheliegende Frage wäre, zu untersuchen, ob und wie lange die Zellen bei Durchströmung mit Plasma, Serum oder serösen Flüssigkeiten am Leben bleiben.

Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, daß unter den gegebenen Bedingungen von einer Fettbildung in den Nieren keine Rede ist. Der tatsächliche, absolute Fettgehalt der Nieren bleibt unverändert. Die Veränderung, die Groß und Vorpahl beobachtet haben, besteht nur scheinbar. Der Fehler beruht auf Berechnung des Fettes auf die Trockensubstanz. Diese ändert sich aber, wie wir gesehen haben, während der Durchströmung, und hängt ausschließlich von ihrer Dauer ab. Man darf deshalb nicht einfach prozentual auf die Trockensubstanz berechnen, sondern wir müssen uns zur Entscheidung dieser Frage auf die absolute Menge an Neutralfett beziehen. Diese Menge nimmt aber während der Durchströmung in allen unseren Untersuchungen niemals zu, sondern ist immer kleiner als die der nicht durchströmten Niere. Bei der getrennten Analyse von Rinde und Mark haben wir prozentual mehr Fett in der Rinde als im Mark gefunden. Vielleicht sind, wie amerikanische Autoren annehmen, daran fetthaltige Hilusreste schuld, die

bei der Abtrennung leichter an der Rinde haften bleiben können als am Mark. Ebensowenig wie chemisch konnten wir histologisch Fettvermehrung finden. In unseren acht Fällen fanden wir nur zweimal mikroskopisch Spuren von Fett, aber nicht mehr in der durchströmten Niere als in dem frischen Präparat.

Zusammenfassung.

1. Bei Nierendurchströmung mit physiologischer Lösung (nach Fleisch) bei 37° findet nach chemischer und histologischer Untersuchung keine Fettvermehrung statt.

2. Eine Fettvermehrung wird vorgetäuscht, da die Trockensubstanz bei der Durchströmung abnimmt.

3. Eine Fettbildung aus Eiweiß unter diesen Bedingungen, wie Groß und Vorpahl sie annehmen, ist danach auszuschließen. Sie ist aber auch von vornherein nicht zu erwarten, da die Nierenzellen dabei nicht am Leben bleiben dürften.

XX.

Aus der Medizinischen Klinik zu Freiburg i. B.

Kolloidchemische Beiträge zur Wirkungsweise einiger Diuretika. I.

Von

B. Stuber und A. Nathansohn.

(Mit 3 Abbildungen.)

(Eingegangen am 24. II. 1923.)

Die bisherigen Theorien über die Wirkungsweise der Diuretika betonen je nach der Ansicht über den Vorgang der Harnabsonderung mehr das Filtrationsmoment oder das Sekretionsmoment, oder sie stellen extrarenale Momente in den Vordergrund.

Die älteste Theorie von Schröder, des Entdeckers der Coffeindiurese, verlegt den Angriffspunkt der Diuretika in die Niere selbst und nimmt eine unmittelbare Beeinflussung der Nierenepithelien an.

Löwi betont die Erweiterung der Gefäße und schreibt der dadurch bedingten Hyperämie die diuretische Wirkung zu.

Von klinischen Beobachtungen ausgehend weist Vollhard auf extrarenale Momente hin neben renalen. Er stützt sich dabei auf Befunde an Ödematösen, bei denen sich unter dem Einfluß intravenöser Euphyllininjektionen nachweisen ließ: Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, der Eiweißkonzentration des Blutserums und der Trockensubstanz. Der Diurese ginge ein primärer Einstrom von Wasser in die Gefäßbahn voraus.

Seit 1920 ist die kolloidchemische Theorie von Ellinger in den Vordergrund getreten.

Nach Ellinger sind Ödem und Diurese abhängig vom Kolloidzustand der Serum-Eiweißkörper. Beim Ödem besteht ein erhöhtes Wasserbindungsvermögen der Eiweißsole oder, wie er das noch ausdrückt, ein erhöhter Quellungsdruck. Damit geht parallel eine erhöhte Viskosität. Dieser eigenartige Kolloidzustand der Eiweißsole bedeute für die Gewebe Ödem, für die Niere erschwerte Ultrafiltration. Alle Diuretika — mögen sie nun Purinkörper, Strophanthin, Harnstoff oder Produkte der inneren Sekretion sein (wie Extrakte aus Schilddrüse und Nebenniere) — wirken nach Ellinger in dem Sinne, daß sie das Wasserbindungsvermögen der Eiweißsole, ihren erhöhten Quellungsdruck herabsetzen und durch Entquellung der Serumkolloide günstigste Bedingungen schaffen für den Ultrafiltrationsprozeß in den Glomeruli.

Allen vier von Ellinger für seine Theorie angeführten experimentellen Belegen (Durchspülungsversuche am Hinterleib des Frosches, Ultrafiltrationsversuche, vergleichende Untersuchungen über die Viskosität und Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum, Viskosimeteruntersuchung auf der Höhe der Coffeindiurese) liegen zugrunde Beobachtungen am Eiweißsol. Seine Hauptstütze sind die Ultrafiltrationsversuche. Läßt er Serum unter hohem Druck ein Ultrafilter passieren, so wächst dessen Ultrafiltrationsgeschwindigkeit bei Zusatz von Coffein in einer Konzentration von 1 : 7000 um 30%, bei 1 : 50000 um 20% gegenüber reinem Pferdeserum.

Soweit die hauptsächlichsten Theorien über die Wirkungsweise der Diuretika. —

Betrachtet man das Problem der Wirkungsweise der Diuretika mehr von klinischen Gesichtspunkten aus, so fällt das Bestehen bestimmter Indikationen für gewisse Diuretika auf. Nephrosen erfordern Harnstoff und Thyreoidin, während Purine hier nichts vermögen, Nephritiden lassen sich mit Purinen beeinflussen; versagen letztere, so ist oft Harnstoff in großen Dosen noch wirksam; bei kardialen Ödemen kommt man, wenn alles andere im Stich läßt, oft noch mit Quecksilberverbindungen zum Ziele.

Diese Tatsache, daß bestimmte Krankheiten sich nur in bestimmter Richtung pharmakodynamisch beeinflussen lassen, legt uns den Gedanken nahe:

a) Daß die Krankheiten, die die Ödeme hervorrufen, bedingt sein können durch bestimmte zelluläre Zustandsänderungen, und

b) daß die Wirksamkeit der Diuretika beruhen dürfte auf Beseitigung dieser Zustandsänderungen, jedoch bei jedem der angegebenen Typen (Purine, Harnstoff, Quecksilber) in völlig eigener Weise. — Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welche chemischen bzw. physikalisch-chemischen Eigenschaften haben die verschiedenen Diuretika?

2. Welcher Art sind die Zustandsänderungen bei den genannten Krankheiten?

3. In welcher Weise beseitigen die verschiedenen Diuretika diese Zustandsänderungen?

Zwecks Erforschung physikalisch-chemischer Eigenschaften der Purine wurden Quellungsversuche an neutraler, 5 Tage gegen fließendes Wasser dialysierter Gelatine in destilliertem Wasser gemacht. Die Versuchstechnik wich nicht wesentlich ab von der von Hofmeister und M. H. Fischer und ist dort nachzulesen. Nach der Wägung wurden die Gelatinescheibchen in die mit den angegebenen Lösungen bereitstehenden Glasgefäße übergeführt und, um konstante

Temperatur zu haben, in den Eisschrank gestellt. Nach Ablauf von zweimal je 3 Stunden bzw. 20 Stunden wurden die Gelatinescheibchen gewogen.

Versuch 1.

Quellungsversuch an neutraler, dialysierter Gelatine in Aqua destillata und Coffein $\left(\frac{\text{mol}}{10} \text{ bis } \frac{\text{mol}}{100000}\right)$, Wägung nach 3 und 6 Stunden.

Von den verwendeten Konzentrationen fördert nur $\frac{\text{mol}}{10}$ Coffein die Quellung von Gelatine in reinem Wasser, alle anderen Konzentrationen stimmen ungefähr mit der Quellung der Gelatine in reinem Wasser überein.

In der tabellarischen Übersicht sind auf der Horizontalen die Konzentrationen, vertikalwärts Gewichtszahlen angegeben, die das Vielfache des Anfangsgewichts ausdrücken, das durch die Einheit 1 wiedergegeben ist.

Tabellarisch ergibt sich:

Zeit	Aqua destillata	Coffein				
		$\frac{\text{mol}}{10}$	$\frac{\text{mol}}{100}$	$\frac{\text{mol}}{1000}$	$\frac{\text{mol}}{10000}$	$\frac{\text{mol}}{100000}$
Nach 3 Stunden	1,46	1,68	1,38	1,44	1,26	1,44
» 6 »	1,66	1,85	1,62	1,60	1,64	1,66

Versuch 2.

Quellungsversuch an neutraler, dialysierter Gelatine in Aqua destillata und Theobrominum purissimum $\left(\frac{\text{mol}}{1000} \text{ bis } \frac{\text{mol}}{100000}\right)$.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, wird die Quellung um so mehr gefördert, je höher die Konzentration ist.

Tabellarisch wiedergegeben ergibt sich:

Zeit	Aqua destillata	Theobrominum purissimum		
		$\frac{\text{mol}}{1000}$	$\frac{\text{mol}}{10000}$	$\frac{\text{mol}}{100000}$
Nach 3 Stunden	1,21	1,31	1,25	1,22
» 6 »	1,35	1,41	1,39	1,37
» 20 »	1,46	1,63	1,61	1,57

Versuch 3.

Quellungsversuch an neutraler, dialysierter Gelatine in Aqua destillata, Theophyllin und Euphyllin.

Da Formel und Molekulargewicht von Euphyllin nicht bekannt sind, mußte auf äquimolekulare Konzentrationen verzichtet werden. Man weiß nur, daß das Präparat ein Gemisch von Theophyllin und Äthylendiamin

ist (Theophyllingehalt etwa 78%). Es wurde die Quellung vorgenommen in 20 ccm einer Lösung 0,024 : 100, weiterhin Verdünnungen 1 : 2, 1 : 10, 1 : 50 und 1 : 100.

Theophyllin fördert in keiner Konzentration die Quellung von Gelatine in destilliertem Wasser. Euphyllin fördert die Quellung je nach Konzentration.

Tabellarisch wiedergegeben ergibt sich:

Zeit	Aqua destillata	Theophyllin					Euphyllin				
		mol/1 000	mol/2 000	mol/10 000	mol/50 000	mol/100 000	20 ccm 0,024:100	1 : 2	1 : 10	1 : 50	1 : 100
ach 3 Stunden	1,25	1,25	1,24	1,24	1,22	1,22	1,33	1,28	1,23	1,21	1,20
» 6 »	1,41	1,40	1,41	1,39	1,43	1,43	1,64	1,49	1,43	1,38	1,36
» 20 »	1,63	1,68	1,62	1,67	1,63	1,65	2,07	1,88	1,68	1,61	1,59

Vor Besprechung dieser Versuchsergebnisse sollen die Werte der Messung der Oberflächenspannung wiedergegeben werden. Angewendet wurde die Tropfenmethode. Ausführung der Versuche mit der Pipette nach Michaelis.

Wasserwert 93/94.

	Coffein	Theobromin	Theophyllin	Salizylsäure	Theobromin und Salizylsäure āā
mol/10	98/99	—	—	—	—
mol/100	94/95	—	—	—	—
mol/1 000	97	100	93/94	97,5	95
mol/10 000	97	97	92	95	92
mol/100 000	96	95/96	90	94,5	93

	Euphyllin
0,024 : 100	96
1 : 10	95
1 : 100	97/98

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß Berücksichtigung fanden: Coffein, Theobromin und Theophyllin, ferner Euphyllin, Salizylsäure (Bestandteil des Theazylons = Azetylsalizyloyltheobromin) und die Kombination Salizylsäure + Theobromin āā.

Bemerkenswert ist die Oberflächenaktivität des Theobromins $\left(\frac{\text{mol}}{1000}\right)$; es folgt Coffein $\left(\frac{\text{mol}}{10}\right)$, oberflächeninaktiv ist Theophyllin. Durch die Komponente Äthylendiamin entsteht ein oberflächenaktives Präparat. Salizylsäure, die für sich allein die Oberflächenspannung des Wassers herabsetzt, hat in Kombination mit Theobromin diese Eigenschaft nicht in dem Maße.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Quellung von Gelatine in Aqua destillata und die Beeinflussung der Oberflächenspannung, so fällt auf, daß die Konzentrationen, die die Quellung von Gelatine fördern (Salizylsäure und Salizylsäure + Theobromin wurden nicht berücksichtigt), auch die Oberflächenspannung des Wassers herabsetzen. Theophyllin fördert die Quellung nicht, ist auch nicht oberflächenaktiv. Coffein fördert nur bei $\frac{\text{mol}}{10}$ die Quellung, in dieser Konzentration setzt es auch die Oberflächenspannung des Wassers herab. Theobromin fördert mit zunehmender Konzentration die Quellung und setzt in entsprechenden Konzentrationen die Oberflächenspannung des Wassers herab. Beim Euphyllin dürfte bei der Quellung der alkalische Charakter in erster Linie maßgebend sein; die kapillaraktive Komponente Äthylendiamin kommt erst in zweiter Linie.

Der Grund, warum in dem einen Fall die Quellung von Gelatine in destilliertem Wasser gefördert wird $\left(\frac{\text{mol}}{10}\right.$ Coffein, $\frac{\text{mol}}{1000}$ bis $\frac{\text{mol}}{100\,000}$ Theobromin$\left.\right)$, im anderen Falle (Theophyllin) unbeeinflußt bleibt, scheint unseres Erachtens mit der Eigenschaft der Kapillaraktivität zusammenzuhängen. *In dem Maße, in dem hier die Stoffe an der Grenzfläche Wasser/Gelatine sich anreichern, fördern sie die Quellung.* Das stimmt überein mit der Haftdrucktheorie von *Traube*. Die Quellung dürfte in der Weise vor sich gehen — es handelt sich ja um neutrale Reaktion —, daß das Maschennetz der Gelatine gelockert wird. Die kolloidchemische Nomenklatur spricht von *kapillarer Imbibition* oder *kapillarer Quellung*, im Gegensatz zur *molekularen Quellung* oder *echten Quellung* unter Einwirkung von Säuren oder Laugen.

Die Quellung durch Harnstoff wurde nicht geprüft, da bekannt ist, daß Harnstoff in neutraler, saurer oder alkalischer Reaktion die Quellung von Gelatine fördert. Harnstoff ist oberflächeninaktiv.

Der Einfluß von Quecksilbersalzen auf die Quellung von Gelatine in reinem Wasser wurde nicht geprüft. Da elektrolytfreies Albumin

mit Quecksilbersalzen keine Fällung gibt, so ist bei ideal elektrolytfreier Gelatine eine Hemmung der Quellung nicht anzunehmen. Hingegen ist bei Gegenwart von Salzen innerhab der Flockungszone eine Hemmung der Quellung zu erwarten, die nach den Untersuchungen von Wo. Pauli und L. Flecker für $HgCl_2$ bei n/1000 bis n/50 000 liegt.

Nachdem somit der Einfluß der Purine auf das Gelatinegel geprüft war, wurden Quellungsversuche an derselben Gelatine in Pferdeserum vorgenommen. Dabei ist auf hämolysefreies Serum zu achten, um Fehlerquellen zu vermeiden. Dem Serum wurde Kochsalz zugesetzt. Konzentration = n/10 NaCl in Serum als Lösungsmittel. Es sollte hierdurch entschieden werden, ob die an und für sich mit Kochsalz geförderte Quellung durch Coffein, Theobromin und Theophyllin begünstigt wird.

Nachstehende Tabelle ergibt die Quellungsresultate eines Versuches wieder. Gewogen wurde nach 1, 3, 5, 7, 9 und 22 Stunden. Temperatur um 15,0°.

Versuch 4.

Quellung von Coffein, Theobromin, Theophyllin in n/10 NaCl-Serum.

	Stunden					
	1	3	5	7	9	22
n/10 NaCl-Serum	1,09	1,21	1,32	1,44	1,54	1,84
Zusatz von $\frac{mol}{1\,000}$ Theobromin	1,11	1,24	1,37	fiel aus	fiel aus	—
» » $\frac{mol}{10\,000}$ »	1,13	1,29	1,39	1,51	1,61	1,95
» » $\frac{mol}{1\,000}$ Coffein	1,11	1,26	1,34	1,54	1,56	1,87
» » $\frac{mol}{10\,000}$ »	1,13	1,27	1,41	1,52	1,67	1,94
» » $\frac{mol}{1\,000}$ Theophyllin	1,06	1,26	1,38	1,51	1,57	2,33
» » $\frac{mol}{10\,000}$ »	1,12	1,26	1,39	1,51	1,61	1,93

Durchgehend wird durch Coffein und Theobromin und Theophyllin die Quellung von Gelatine in n/10 Kochsalzserum gefördert. Bemerkenswert ist die initiale Hemmung der Quellung bei $\frac{mol}{1000}$ Theophyllin, die enorme Förderung nach längerer Einwirkung.

Eine weitere Reihe von Quellungsversuchen wurde vorgenommen an der Niere. Nieren eben entbluteter Tiere (Meerschweinchen,

Kaninchen) wurden verwendet. Es wurde Wert auf völlig anämische Nieren gelegt. Die Nieren wurden in kleinere Würfel geschnitten und zwar in solche von Nierenrinde, Nierenmark und Gesamtniere (d. h. Nierenrinde und Nierenmark gemeinsam).

Die Würfel kamen sofort in eine feuchte Kammer, wurden dann in Wägegläschen nach vorherigem gelinden Abtrocknen überführt und gewogen. Nach beendigter Wägung wurden die Nierenwürfel in verschließbare Glasgefäße mit Tyrodelösungen überführt. Die Wahl der Tyrodelösung erfolgte, um erstens eine physiologisch-äquilibrierte Salzlösung, zweitens eine Puffermischung zu haben. Diese Lösungen hatten Zusätze von Diuretika und zwar in den verschiedenen Versuchen: Coffein, Theobromin, Theophyllin, Euphyllin, fernerhin Salizylsäure + Theobromin, endlich Harnstoff. Die Lösungen wurden im Brutschrank vorgewärmt und nach Überführung der gewogenen Nierenwürfel in die Lösungen in den Brutschrank hineingestellt. Nach Ablauf von 2 × 2 Stunden wurde das Gewicht ermittelt.

In den nachfolgenden Tabellen ist die Gewichtszunahme angezeigt im vielfachen des Anfangsgewichtes, wobei letzteres mit der Einheit 1 angenommen ist.

Versuch 1.

Quellung von Nierenrinde, Nierenmark und Gesamtniere eines Kaninchens in Tyrodelösung und Coffein-Tyrodelösung. Wägung nach 2 und 4 Stunden.

Zeit	Tyrodelösung	Coffein-Tyrodelösung $\frac{mol}{1\,000}$	Coffein-Tyrodelösung $\frac{mol}{10\,000}$	Coffein-Tyrodelösung $\frac{mol}{100\,000}$
Gesamtniere:				
Nach 2 Stunden	1,56	1,46	1,25	1,26
» 4 »	1,64	1,61	1,42	1,38
Rinde:				
» 2 »	1,28	1,49	1,29	1,44
» 4 »	1,30	1,5	1,36	1,29
Mark:				
» 2 »	0,96	0,99	1,36	1,21
» 4 »	0,77	0,83	1,20	1,22

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß in reiner Tyrodelösung Gesamtniere und Nierenrinde quillt, während das Mark entquillt. Unter dem Einfluß von Coffein erfolgt an der Gesamtniere eine Hemmung der Quellung, und zwar hemmen kleine Dosen mehr als große.

An der Rinde fördert Coffein die Quellung und zwar am meisten in hoher Konzentration, niedere Konzentrationen leisten weniger.

Am Nierenmark ist unter $\frac{\text{mol}}{1000}$ Coffein die Entquellung weniger intensiv als unter Tyrodelösung, niedere Konzentrationen machen eine Quellung.

Rinde und Mark verhalten sich hier bei der Quellung verschieden. und werden auch durch Coffein verschieden beeinflußt. Die Quellung an der Gesamtniere gibt keine Auskunft über die Beeinflussung der verschiedenen Teile.

Versuch 2.

Quellung einer Meerschweinchenniere (Rinde, Mark) in Tyrodelösung und Theobromin-Tyrodelösung. Wägung nach 2 und 4 Stunden.

Zeit	Tyrodelösung	Theobromin-Tyrodelösung $\frac{\text{mol}}{1\,000}$	Theobromin-Tyrodelösung $\frac{\text{mol}}{10\,000}$	Theobromin-Tyrodelösung $\frac{\text{mol}}{100\,000}$
Rinde:				
Nach 2 Stunden	1,18	1,26	1,29	1,05
» 4 »	1,3	1,27	1,18	1,14
Mark:				
» 2 »	1,15	1,28	1,65	2,2
» 4 »	1,33	1,1	1,3	2,17

Rinde und Mark quellen in diesem Versuch sowohl in Tyrodelösung als auch unter Theobromin, jedoch äußert sich an Rinde und Mark die Beeinflussung in verschiedener Weise. Die Rindenquellung wird durch $\frac{\text{mol}}{1000}$ und $\frac{\text{mol}}{10000}$ Theobromin gefördert, durch $\frac{\text{mol}}{100000}$ Theobromin gehemmt. Das Mark dagegen quillt um so mehr, je geringer die Konzentration des Theobromins in der Tyrodelösung ist.

Versuch 3.

Quellung einer Meerschweinchenniere (Gesamtniere) in Tyrodelösung und Theobromin-Tyrodelösung.

Zeit	Tyrodelösung	Theobromin-Tyrodelösung $\frac{\text{mol}}{1\,000}$	Theobromin-Tyrodelösung $\frac{\text{mol}}{10\,000}$	Theobromin-Tyrodelösung $\frac{\text{mol}}{100\,000}$
Nach 2 Stunden	1,26	1,29	1,41	1,29
» 4 »	1,45	1,48	1,44	1,35

Hier zeigt sich unter dem Einfluß des Theobromins an der Gesamtniere eine Förderung der Anfangsquellung gegenüber reiner Tyrodelösung.

Versuch 4.

Quellungsversuch an einer Kaninchenniere (Mark und Rinde) in Tyrodelösung, Theobromin, Theobromin + Salizylsäure āā, sowie in Salizylsäure. Wägung nach 2 Stunden.

Zeit	Rinde Tyrodelösung	Mark Tyrodelösung
Nach 2 Stunden	1,47	0,88

Zeit	Rinde $\frac{mol}{1\,000}$	Rinde $\frac{mol}{10\,000}$	Rinde $\frac{mol}{100\,000}$	Mark $\frac{mol}{1\,000}$	Mark $\frac{mol}{10\,000}$	Mark $\frac{mol}{100\,000}$
	Theobromin-Tyrodelösung			Theobromin-Tyrodelösung		
Nach 2 Stunden	1,48	1,36	1,41	1,19	1,1	1,21
	Theobromin-Salizylsäure āā			Theobromin-Salizylsäure āā		
» 2 »	1,67	1,58	1,63	1,49	1,23	1,28
	Salizylsäure			Salizylsäure		
» 2 »	1,18	1,1	1,4	1,55	1,31	1,44

In diesem Versuch zeigt sich, daß in reiner Tyrodelösung die Rinde quillt, das Mark entquillt.

Durch $\frac{mol}{1000}$ Theobromin wird die Rindenquellung gering gefördert, durch niedere Konzentrationen etwas gehemmt. Am Mark schlägt unter Theobromin die Entquellung in Quellung um. Sehr deutlich macht sich der quellungsbegünstigende Einfluß der Kombination Theobromin + Salizylsäure geltend sowohl an Rinde als am Mark, jedoch an der Rinde stärker als am Mark.

Salizylsäure allein wirkt an der Rinde eher hemmend, dagegen am Mark begünstigend auf die Quellung.

Überall zeigt sich deutlich, daß Rinde und Mark durch dieselben Pharmaka nicht gleichsinnig beeinflußt werden.

Da nach den Angaben der Literatur das Theazylon (Azetylsalizyloyltheobromin) erst im Darm in seine Komponente zerfällt, so galt es zwecks Aufklärung der Ursache der vielfach klinisch beobachteten stärkeren diuretischen Wirkung dieses Mittels einen Ersatz zu finden für die Quellungsversuche. Da der Azetylrest des Theazylons wohl kaum die Leber verlassen dürfte, ohne dort für synthe-

tische Zwecke Verwendung gefunden zu haben, so dürfte die starke diuretische Wirkung des Theazylons auf der Kombination des Theobromins mit der Salizylsäure beruhen. Auf den wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus des Präparates werden wir später zurückgreifen.

Versuch 5.

Quellungsversuch an einer Kaninchenniere (Rinde, Mark) in Tyrodelösung, Theophyllin und Euphyllin.

Zeit	Rinde Tyrodelösung	Mark Tyrodelösung
Nach 2 Stunden	1,25	1,35
» 4 »	1,37	1,38

Zeit	Rinde			Mark		
	$\frac{mol}{1000}$	$\frac{mol}{10\,000}$	$\frac{mol}{100\,000}$	$\frac{mol}{1000}$	$\frac{mol}{10\,000}$	$\frac{mol}{100\,000}$
	Theophyllin-Tyrodelösung			Theophyllin-Tyrodelösung		
Nach 2 Stunden	1,35	1,29	1,49	1,24	1,4	1,27
» 4 »	1,55	1,37	1,55	1,16	1,32	1,18

Zeit	Rinde			Mark		
	0,0048 : 20	1 : 10	1 : 100	0,0048 : 20	1 : 10	1 : 100
	Euphyllin-Tyrodelösung			Euphyllin-Tyrodelösung		
Nach 2 Stunden	1,37	1,29	1,31	1,68	1,36	1,35
» 4 »	1,34	1,76	1,01	1,22	1,3	1,29

Rinde und Mark quellen hier beide in reiner Tyrodelösung. Unter Theophyllin wird die Rindenquellung gefördert, die Markquellung eher gehemmt, bemerkenswert ist der Abfall nach 4 Stunden. Euphyllin begünstigt gleichfalls die Quellung der Rinde, sehr stark die Konzentration 1 : 10 der Ausgangslösung.

Versuch 6.

Quellungsversuch an einer Kaninchenniere (Mark, Rinde) in Tyrodelösung und Harnstoff-Tyrodelösung. Wägung nach 2 Stunden.

Zeit	Rinde				Mark			
	Tyrodelösung	Harnstoff-Tyrodelösung			Tyrodelösung	Harnstoff-Tyrodelösung		
		$\frac{mol}{2}$	$\frac{mol}{20}$	$\frac{mol}{200}$		$\frac{mol}{2}$	$\frac{mol}{20}$	$\frac{mol}{200}$
Nach 2 Std.	1,11	1,18	1,73	1,03	1,13	1,08	1,09	1,21

$\frac{\text{mol}}{20}$ Harnstoff-Tyrodelösung (0,3 %) fördert die Quellung der Rinde ganz enorm. $\frac{\text{mol}}{2}$ (3,0 %) in mäßigem Maße, $\frac{\text{mol}}{200}$ (0,03 %) setzt die Quellung herab. Die Quellung des Markes nimmt zu mit Abnahme der Konzentration. Bei diesem schon normalerweise die Nieren passierenden Stoff sieht man die verschiedene Beeinflussung von Rinde und Mark durch dieselben Konzentrationen. An der Rinde hemmt die Blutkonzentration des Harnstoffes die Quellung, am Mark hemmt die Urinkonzentration des Harnstoffes $\left(\frac{\text{mol}}{2}\right)$ am stärksten.

Nachstehende Tabelle ergibt zusammenfassend das Ergebnis sämtlicher Quellungsversuche. Qu = Quellung. E = Entquellung. Qu + = mäßige Förderung der Quellung. Qu ++ = stärkere Förderung der Quellung. Qu +++ = sehr starke Förderung. Qu — = Quellung gehemmt.

Quellung von	An Gelatine in Aqua destillata	Gelatine in n/10 NaCl-Serum	Nierenrinde	Mark	Gesamtniere
Coffein	Qu ++ $\frac{\text{mol}}{10}$	Qu +	Qu ++	E	Qu —
Theobromin	Qu ++ $\frac{\text{mol}}{1000} > \frac{\text{mol}}{10000} > \frac{\text{mol}}{100000}$	Qu +	Qu +	Qu +	Qu +
Theophyllin	bleibt gleich	Qu + (s. Versuch)	Qu +	Qu —	—
Euphyllin	Qu +++ je nach Konzentration	—	Qu ++	Qu +	—
Theobromin āā + Salizylsäure	—	—	Qu +++	Qu ++	—
Salizylsäure	—	—	Qu —	Qu ++	—
Harnstoff	—	—	Qu +++	Qu —	—

Durchgehend begünstigen sämtliche untersuchten Diuretika die Quellung der Rinde, während das Mark nicht gleichsinnig beeinflußt wird wie die Rinde. Entweder findet an dem Mark eine Entquellung statt oder die Quellung wird gehemmt, oder aber sie ist nicht so intensiv wie an der Rinde.

Nach Abschluß dieser Quellungsversuche wurden Flockungsversuche an Lezithinemulsionen gemacht. Die Technik ist bei Porges und Neubauer nachzulesen. Nach deren Arbeit wirkt Harnstoff in starker Konzentration klärend auf Lezithinemulsionen. Diese Tatsache

erschien bemerkenswert, wenn man bedenkt, daß Lezithin als Bestandteil der Zellmembran nach der Theorie von Overton für den Stoffaustausch zwischen Gewebssaft und Zelle große Bedeutung zuerkannt wird.

Es stellte sich heraus, daß die Purine diese Eigenschaft der klärenden Wirkung auf Lezithinemulsionen nicht haben, aber auch keine Flockung machen. Geprüft wurden Coffein $\left(\frac{mol}{10} \text{ bis } \frac{mol}{100000}\right)$, Theobromin $\left(\frac{mol}{1000} \text{ bis } \frac{mol}{100000}\right)$ und Theophyllin $\left(\frac{mol}{1000} \text{ bis } \frac{mol}{100000}\right)$. Harnstoff beinflußt die Lezithinemulsion nach unseren Versuchen in folgender Weise:

Bei 0,03 % $\overset{+}{U}$ beginnende Klärung der Emulsion
» 3 » » deutliche » » »
» 30 » » Aufhellung der Emulsion
» Zusatz von $\overset{+}{U}$ in Substanz momentan Aufhellung.

Mit diesen Versuchen wurde der experimentelle Teil der Arbeit abgeschlossen. Er beschäftigte sich mit physikalisch-chemischen Eigenschaften verschiedener Diuretika. Über die chemischen Eigenschaften der Diuretika und die Deutung der Quellungsversuche an der Niere werden wir uns später auslassen, wenn wir uns der Frage zuwenden, in welcher Weise die verschiedenen Diuretika die Kolloidzustandsänderungen der Zellen beseitigen.

Bevor wir jedoch an diese Frage herangehen, möchten wir den Versuch wagen, darzulegen, welcher Art nach unserer Ansicht die Kolloidzustandsänderungen der Zellen bei den Krankheiten mit Ödemen sind.

Faßt man die Zelle als kolloidales Mischungssystem auf, so sind unter pathologischen Verhältnissen als Endzustände denkbar erstens eine Quellung in extremis, zweitens eine Flockung von Kolloiden. Bis zu diesen Endzuständen sind alle Übergänge möglich.

Als erster hat M. H. Fischer im »Ödem« und in der »Nephritis« (zit. nach Schade) auf diese Kolloidzustandsänderungen aufmerksam gemacht. Nach ihm sind hierbei die Zellkolloide in gesteigerter Quellung, einzelne der Kolloide zu mehr oder minder starker Ausfällung gebracht. Daraus resultiere derjenige Zustand, den der Pathologe als »trübe Schwellung« bezeichnet. Ursächlich kommt nach Fischer eine Anhäufung von Säure in den Nierenzellen in Frage, hervorgerufen durch Störungen der Blutzirkulation oder chemisch-toxische oder bakterielle Hemmungen des Stoffwechsels der Zellen.

Fischer stützt seine Theorie durch folgendes Experiment:

Unterbindet er die Nierenarterie, so tritt Schwellung des Organs auf, fernerhin Anurie. Besteht die Unterbindung nur wenige Minuten, so zeigt sich noch beträchtliche Zeit nachher ausgiebige Verminderung der Urinsekretion. Bleibt die Niere lange genug abgeklemmt, so kann nie mehr eine Sekretion aus der geschädigten Niere erhalten werden. Durch Injektionen von verschiedenen Salzen (Natriumsulfat, Natriumphosphat, Natriumchlorid) in die Niere selbst, in die Arteria renalis oder in die allgemeine Zirkulation, wird die Quellung prompt vermindert und eine Niere, die unter gewöhnlichen Umständen nie mehr Urin sezernieren würde, fängt nach der Injektion von Salzen zu sezernieren an.

Hier also Schädigung einer Organfunktion und Wiederherstellung der Funktion durch Einwirkung auf das Organ allein. Quellung der Zellkolloide mindert die Permeabilität; Entquellung der Kolloide fördert die Permeabilität.

Wie solche Quellungen von Kolloiden zustande kommen, darüber hat uns die kolloidchemische Forschung belehrt, für Eiweißsole durch Wo. Pauli, für Gelatine durch Hofmeister, Spiro, Wo. Ostwald und M. H. Fischer.

Bei jeder Ionisation von Eiweiß nimmt die Viskosität zu infolge Hydratation der Molekeln, daher auch die Quellung von Gelatine in Säuren und Laugen. Übertragen wir das auf die Zelle eines Organs, auf eine »Stauungszelle« bei einem Vitium cordis, mögen die Zellen der Niere, Lunge, Leber oder anderen Stauungsorganen angehören, oder auf eine Zelle bei »Nephritis«, die das Bild der »Schwellung« dem Pathologen bietet, überall haben wir mit Oxydationsstörungen zu rechnen, mit der Abweichung von der physiologischen H-Ionenkonzentrationsbreite. Die H-Ionenkonzentration der Gewebssäfte hat L. Michaelis und A. Kramsztyk untersucht. Die von beiden untersuchten Organe zeigten auf keinen Fall eine alkalische, sondern eine geringe neutrale oder sogar etwas saure Reaktion. »Im Stoffwechsel entstehen mit jedem Augenblick Säuren, und wie sollte das Blut eines Organs eine saugende Wirkung auf die Säuren des Gewebes ausüben, wenn nicht Säuregefälle in der Richtung vom Gewebe zum Blut bestände?«

Eine Methode, die H-Ionenkonzentration der Organzellen in vivo zu messen, besitzen wir bisher nicht. Die Reaktion des Blutes, weil in zu engen Grenzen schwankend, ist kein Maßstab dafür, eher ist es nach Michaelis und Kramsztyk die Reaktion des Harns, wobei man den Kostfaktor nicht vergessen darf. Es ist nun auffällig,

daß wir bei kardialen Ödemen einen Urin von stärkerem Säuregrad (vgl. Strümpell) haben, bei nephritischen Ödemen ist er stets sauer (vgl. Vollhard), bei nephrotischen Ödemen nur schwach sauer. Er läßt sich, wie Vollhard betont, viel leichter in alkalische Reaktion überführen als bei Nephritis.

Schade, Halpert und Neukirch messen die Wasserstoffzahl der Gewebe mit Subkutanelektroden. Sie betonen, daß sie mit ihrer Methode den Gewebssaft, im Gegensatz zu Michaelis nicht den Zellsaft messen, auf dessen aktuelle Reaktion diese Arbeit Wert legt. In diesem Zusammenhang sei auf Schades Argumentation gegen die M. H. Fischersche Ödemtheorie der Säurequellung der Gewebe hingewiesen, nämlich die Grundsubstanz des Bindegewebes sei ausgesprochen basophil, nach Schades Untersuchungen antwortet sie schon auf die geringsten Steigerungen der OH'-Ionenkonzentration mit ausgiebigem, bis zum Vielfachen gehenden Anstieg der Quellung. Man kann sich jedoch unseres Erachtens auch vorstellen, daß die Ödeme (bei Nephritiden und Stauungen) die Folge der Quellung der für die Oxydation tätigen Organzellen sind. Die Ödeme selbst wären nach dieser Betrachtungsweise etwas Sekundäres.

Gegenüber Schades weiteren Argumenten gegen Fischers Säurequellungstheorie, nämlich das Fehlen von Ödemen bei diabetischer Azidose, das Entstehen von Ödemen unter Alkalidarreichung, das Sinken der Ödemmenge unter Salzsäurezufuhr möchten wir doch, nach Analogie der Gelatinequellung unter Säuren- und Basenwirkung, die Vermutung äußern, daß nicht nur eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration nach der sauren, sondern auch nach der basischen Seite ursächlich für eine Quellung von Organkolloiden in Frage kommen könnte.

Wenn es bei diabetischer Azidose nicht zu Ödemen kommt, so möchten wir darauf hinweisen, daß hier kolloidchemisch zurzeit nicht übersehbare Verhältnisse vorliegen. Es ist nicht unmöglich, daß hier Permeabilitätsstörungen der Zelle vorliegen, wir erinnern in dieser Hinsicht nur an die aus dem Embdenschen Institut geäußerten Vorstellungen auf Grund der Arbeit von Lange bezüglich des Mechanismus der Adrenalinwirkung. In dieser Hinsicht sei noch speziell darauf hingewiesen, daß die Hyperglykämie, auch rein kolloidchemisch gedacht, kein gleichgültiger Faktor ist, da der Nichtelektrolyt Traubenzucker nach den bekannten Versuchen am Gelatinegel die Quellung je nach Konzentration verschieden beeinflußt. Auch möchten wir fernerhin noch auf die Möglichkeit einer rein differenten Beeinflussung

im kolloidchemischen Sinne durch qualitativ verschiedene Säuren hinweisen.

Von neueren Arbeiten, die sich unter anderen mit dem Problem der Azidose befassen, sind die von H. Straub und Kl. Meier, Beckmann, Beckmann und Kl. Meier zu nennen. Inwieweit die Einzeluntersuchungen der Autoren (Kohlensäurebindungskurve, Wasserstoffzahl des Harns) eine Klärung des Ödemproblems ermöglichen werden, ist noch nicht abzusehen.

Bei Nephritiden und Stauungsnieren dürfte man also mit Änderungen der H-Ionenkonzentration der Organzellen zu rechnen haben. Nehmen wir innerhalb der Zelle eine solche an, so tritt eine Hydratadion der Eiweißkolloide der Zelle ein. Die Folgen dieser veränderten Hydratation sind die Störungen im Wasserhaushalt, wie wir sie bei Stauungen und Nephritiden finden. Jeder Wasserdurchtritt durch die Zelle wird erschwert, da die Eiweißmolekel das Wasser vermehrt molekular an sich binden.

Es sei kurz darauf hingewiesen, daß die neuesten Bearbeiter des Ödemsproblems Fodor und Fischer auf M. H. Fischer zurückkommen.

Unter »Nephrosen« im engeren klinischen Sinne versteht man nach Vollhard ein Krankheitsbild, das ohne Blutdrucksteigerung verläuft, ohne Hämaturie im Gegensatz zur Nephritis, sich aber auszeichnet durch hochgradige Ödembereitschaft, hochgradige Albuminurie und vor allem durch die Anwesenheit der Lipoide im Urin, die sich unter dem Polarisationsmikroskop als doppeltbrechend erweisen. Ödemflüssigkeit und Transsudate sind milchig getrübt, »pseudochylös«, mit Äther nicht extrahierbar. Dieselbe pseudochylöse Trübung besteht auch im Blutserum. Nach Bernert und Weil handelt es sich um eine Globulin-Lipoidverbindung. Vollhard vermutet, daß die abnormen Beimengungen aus den verfetteten Nieren stammen, aus denen die pathologischen Fettsubstanzen dem Blut zugeführt werden.

Möglicherweise spielt auch hoher Cholosteringehalt eine Rolle; cholesterinreiche Sera zeigen oft, wie Strauß bemerkt, ein seifenwasserartiges Aussehen. Dasselbe Aussehen zeigen ja auch Cholesterinsuspensionen, die man sich nach den Angaben von Porges und Neubauer herstellt.

Man hat nun unter anderem auch bei Nierenkrankheiten den »Cholesterinstoffwechsel« untersucht. Stepp fand hohe Cholesterinwerte im Blute, besonders bei Nephrosen und Mischformen, dagegen vermißte er solche bei den Sklerosen. Bei Nephrosen zeigte sich im Zusammenhang mit dem Schwinden der Ödeme meist ein erhebliches

Absinken des Cholesteringehaltes im Blutserum. O. Groß vertritt die Ansicht, daß es sich bei der »Lipoidennephrose« (Munk) um Ausscheiden von Lipoiden durch die Niere, nicht um lipoide Degeneration handelt. Normalerweise scheidet die Niere fast niemals Lipoide aus, die kranke fast immer, auch die Glomerulonephritiden. Die Cholesterinausscheidung ginge parallel der Schädigung der Tubuli. Untersuchungen an Nephrotikern ergaben, daß bei fettarmer Kost der Cholesteringehalt des Blutes sinkt, bei Cholesterinzufuhr steigt. Also stamme das Cholesterin zum größten Teil aus der Nahrung. Daß trotz Lipoidausscheidung der Cholesteringehalt im Blute erhöht ist, ist nach Groß nicht geklärt. Strauß und Rosenthal fanden keinen Parallelismus zwischen Lipoidzufuhr und Ausfuhr. Ein Teil des Lipoids muß nach Rosenthal aus der Niere selbst stammen. Vollhard stellt sich auf den Standpunkt, daß die Lipoidstörungen Ausdruck einer Zellschädigung seien, zwar habe man immer von einer Lipoidinfiltration bei der Nephrose gesprochen.

Überblickt man das Bild der »genuinen Nephrose«, so springt vor allem klinisch als das hervorstechendste Kennzeichen in die Augen die Anwesenheit der Lipoide im Urinsediment, die pseudochylöse Beschaffenheit des Blutes, der Ödemflüssigkeit und Transsudate, das eigenartige Verhalten des Cholesterins. Alles spricht dafür, daß hier eine Störung im Wasserhaushalt vorliegt, die zu den Lipoiden in irgendeiner Beziehung steht.

Für Lipoide geben die einzelnen Forscher verschiedene Definitionen. Während Bang darunter alles das versteht, was im organischen Lösungsmittel löslich ist, grenzt S. Loewe diesen Begriff ein auf Stoffe, die in organischen Lösungsmitteln kolloide Lösungen bilden, Eigentümlich verhält sich das Lezithin, das mit Wasser ohne weiteres eine Emulsion gibt, es quillt darin zu einer trüben kolloiden Lösung auf, ohne sich jedoch in dem Sinne wie etwa ein Eiweißkörper zu lösen (vgl. Bechhold). —

Lipoide im weitesten Sinne finden sich in allen Organen, kommen in jeder Zelle vor. Die Overtonsche Theorie schreibt den Zellen eine Plasmahaut zu, eine »Lipoidmembran«. Der Darstellung Höbers folgend, wird man der zurzeit herrschenden Ansicht über den Aufbau der Plasmahaut wohl am besten gerecht, wenn man in Ergänzung der »Mosaiktheorie« von Nathansohn eine Anreicherung von Adsorptionsverbindungen von Eiweiß und Fett (Lepeschkin) in der Protoplasmaoberfläche annimmt, wobei eine Emulsion von Lipoiden in einem Eiweißsol oder Eiweißgel entstehen dürfte. Danach kämen dann zwei Typen von Kolloiden in Betracht, hydrophobe

und hydrophile. Diese beiden Typen werden repräsentiert durch das lipoide, nicht quellbare Cholesterin einerseits, durch das im Wasser quellende Lezithin und ebenfalls quellungsfähige Eiweiß andererseits. Die quellenden Anteile der Plasmahaut sind die Mittler der Permeabilität.

Quellbarkeit der Lipoide, wie z. B. des Lezithins, bedeutet Wasserbindungsvermögen. Daraus resultiert noch nicht, daß es das Wasser in die Zelle läßt. Hierbei sind unseres Erachtens zwei Regulationsmechanismen notwendig. Einerseits eine bestimmte »physiologische« Salzkonzentration der zirkulierenden Kolloide, andererseits eine Saugwirkung vom Protoplasma der Zelle. Über die Beziehungen zwischen einem Lezithinsol und bestimmten Salzkonzentrationen geben uns Untersuchungen von Neuschloß Auskunft. Höber bezeichnet sie als das vollkommenste Abbild des physiologischen Ionenantagonismus. Stalagmometrisch läßt sich nachweisen, daß Lezithin die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigt. Fügt man zu dieser Lösung ein Salz hinzu, so wird die Dispersität des Lezithins je nach der Konzentration des Salzes in verschiedenem Grade verkleinert, was sich in einer entsprechenden Erhöhung der Oberflächenspannung äußert. Neuschloß fand nun, daß man die Konzentration bestimmter Salzpaare so weit ausäquilibrieren kann, daß die dispersionsverringernde Kraft jedes einzelnen Salzes fast vollkommen verschwindet, so daß das Gemisch beinahe ebenso wirkt wie destilliertes Wasser. Besonders war die Annäherung des Dispersionszustandes an den des salzfreien Sols in dem physiologisch wichtigen Gemisch NaCl, KCl und $CaCl_2$ im Verhältnis $1 : {}^1/_{50} : {}^1/_{50}$.

Weitere Aufklärung über die Eigenschaften des Lezithins verdanken wir Höber, sowie Porges und Neubauer, durch deren Studium über die Ausflockung von Lezithinemulsionen.

Aus dem Vorkommen der Lipoide in allen Organen, aus ihrer Lokalisation an der Zellmembran erhellt ohne weiteres ihre enorme Bedeutung für die Physiologie des Stoffaustausches zwischen Zelle und Gewebsflüssigkeit.

Diese Lipoide, die enorm wichtig sind, treten nun bei Nephrosen auf. Die Tatsache, daß sie normalerweise in allen Zellen vorkommen, histologisch aber erst unter pathologischen Bedingungen in Erscheinung treten, spricht dafür, daß es sich um eine Störung handelt, die zurückgehen muß auf eine Destruktion des Kolloidgefüges der Plasmahaut, die es den Lipoiden ermöglicht, es verlassen zu können.

Welcher Art soll diese Zustandsänderung sein? Im Rahmen der Kolloidchemie sind zwei Vorstellungen denkbar. Entweder liegt

primär eine die physiologische Grenze überschreitende Quellbarkeit des quellenden Anteiles der Plasmahaut vor, die die »physiologische« Salzkonzentrationen der zirkulierenden Kolloide nicht in Schach halten kann, oder aber es kommt unter dem Einfluß toxischer Noxen, die bei der Nephrose vorläufig unbekannt sind, zu einer Minderung der Quellbarkeit, als deren extreme Auswirkung eine Flockung denkbar ist. Es erscheint a priori plausibler, eine Minderung der Quellbarkeit anzunehmen im Sinne einer Flockung, deren Folgen eine Destruktion der Plasmahaut sind mit Ausfällung und Ausstoßung der Lipoide. Dann ein weiteres Moment, das die Flockung unterstützen könnte, ist das der Salzempfindlichkeit, das bei Nephrosen ganz enorm ist. Jede Salzzufuhr bedeutet bei vorhandener Flockungsbereitschaft eine Steigerung der Flockung, wobei auf die Flockungsreihen der Lezithinemulsionen hinzuweisen ist.

Jede Minderung der Quellbarkeit der Plasmahaut in ihrem hydrophilen Anteil bedeutet Minderung der Permeabilität, Flockung in extremis natürlich vollkommene Undurchlässigkeit der Zelle. Dazwischen sind alle Übergänge möglich. Parallel mit der Minderung der Quellbarkeit des hydrophilen Anteils der Plasmahaut geht die Abnahme der Harnmenge. Sekundär treten Lipoide aus der destruierten Plasmahaut aus, treten in Harn und Zellen über und dürften auch zu den »pseudochylösen« Ergüssen Beziehung haben.

Eine Beeinflussung bereits in Freiheit sich befindlicher Lipoide ist pharmakodynamisch nicht von Bedeutung für die Diurese. Diese erscheint uns nur denkbar, wenn unter dem Einfluß von Pharmaka der geflockte quellbare Anteil der Plasmahaut aufgelockert, die physiologische Permeabilität wieder hergestellt wird.

Klinisch wirksam sind Harnstoff und Thyreoidin. Nach Porges und Neubauer kommt Harnstoff und unter den Anionen unter anderem dem Jod eine klärende Wirkung auf Lezithinemulsionen zu. Bezüglich des Harnstoffes fanden wir bei 0,03% bereits beginnende Klärung der Lezithinemulsionen. Diese klärende Wirkung bedeutet kolloidchemisch Dispersitätsförderung, wobei im Organismus noch die Anreicherung an den Zellgrenzflächen durch den Kreislauf als weiterer dispersitätsfördernder Faktor hinzukommt. Für die Zellmembran im Flockungszustande heißt das Erhöhung der Durchlässigkeit. Ob beim Thyreoidin die Jodkomponente die Hauptrolle spielt, soll nicht entschieden werden.

Mit diesen letzten Bemerkungen sind wir bereits eingetreten in die Erörterung der Wirkungsweise der Diuretika.

Die Kolloidzustandsänderungen der Zellen (Quellung oder Flokkung von Kolloiden) haben wir schon besprochen. Es bleibt nur noch zu erörtern, in welcher Weise die einzelnen Diuretika die Beseitigung dieser beiden Zustandsänderungen erreichen können.

Vorher ist noch die Frage zu erledigen, ob die Zellen für die drei Typen der Diuretika (Purine-Harnstoff-Quecksilbersalze) permeabel sind, um in der Zelle selbst angreifen zu können.

Was Coffein, Theobromin und Theophyllin angeht, so weist einer den besten Kenner des Permeabilitätsproblems, Höber, auf die Untersuchungen von Jacobi und Golowinsky hin, nach denen durch die Purinkörper, in Ringer als Lösungsmittel, am Muskel von Rana temporaria und esculenta körnige Niederschläge auftreten. Diese treten bei Temporarien bei 1 : 1750 auf, bei Eskulenten erst bei 1 : 125. Die Autoren führen diese beträchtlichen Unterschiede aut eine verschiedene Durchlässigkeit der Muskeloberfläche zurück.

Harnstoff gehört nach Overton zu den langsamer diosmierenden Stoffen; tierische und pflanzliche Zellen beliebiger Herkunft sind für Harnstoff permeabel.

Quecksilbersalze dringen mehr oder minder schnell in Protoplasten ein; sie zeichnen sich durch hohe Giftwirkung aus. Diese beruht nach Höber auf einer irreversiblen Eiweißfällung. Wenn bei den verschiedenen Verbindungen des Quecksilbers die Giftwirkung mit verschiedener Schnelligkeit eintritt, so spielt nach Höbers Ansicht die Plasmahaut eine gewisse Rolle. Er weist hin auf Versuche von Paul und Krönig, die die Desinfektionskraft verschiedener Quecksilbersalze gegenüber den Sporen von Milzbrandbazillen maßen. Nitrate, Sulfate und Azetate erwiesen sich als viel schlechtere Desinfizientien als Chloride. Von den vier Salzen ist allein das Chlorid lipoidlöslich, dieses braucht nicht wie die anderen an der Sporenoberfläche halt zu machen, sondern dringt sofort ins Protoplasteninnere ein, während die stark dissoziierten Salze, die lipoidunlöslich sind, das Protoplasma erst töten können, nachdem die Oberfläche destruiert ist. —

Was die Purine anbetrifft, so wird man sie, bevor man ihre kolloidchemische Wirkung bespricht, chemisch charakterisieren müssen.

Coffein, Theobromin und Theophyllin sind Körper, die sowohl Wasserstoff- wie Hydroxylionen abdissoziieren können, und nach Bredig nennt man solche Körper amphotere Elektrolyte. Entsprechend ihrem Doppelcharakter als Säuren und Basen vermögen sie sowohl starke Säuren wie Basen zu binden. Das erscheint wichtig für ihre Wirkung als Diuretika. Wenn es infolge einer Abweichung

von ihrer physiologischen H-Ionenkonzentrationsbreite zu einer Hydratation der Eiweißkolloide innerhalb der Zelle kommt, so hat das eine erhöhte Wasserbindung der einzelnen Molekel zur Folge. Durch die Einführung der Xanthine in die Zelle können Ionen abdissoziiert werden. Dadurch kommt es zu einer Änderung der Ladung; parallel damit läuft die Dehydratation. Dadurch gewinnt die Zelle wieder ihre frühere Permeabilität. Physikalisch-chemisches sowie chemisches Geschehen läuft hier Hand in Hand.

Der erste Akt der Purinwirkung besteht unseres Erachtens in deren Eintritt in die Zelle. Aus unseren Quellungsversuchen an neutraler dyalisierter Gelatine und den Ergebnissen der Oberflächenspannung geht hervor, daß die Stoffe in dem Maße, in dem sie an der Grenzfläche Wasser/Gelatine sich anreichern, die Quellung fördern, was gut übereinstimmt mit der Haftdrucktheorie von Traube. Wenn dort eine Quellung zustande kommt, so dürfte das eine kapillare sein. Denn die Quellung geht bei absolut neutraler Reaktion vor sich. Coffein macht in unseren Versuchen nur bei $\frac{\text{mol}}{10}$ eine deutliche Quellung, Theobromin in allen Konzentrationen $\left(\frac{\text{mol}}{1000} \text{ bis } \frac{\text{mol}}{100000}\right)$, Theophyllin $\left(\frac{\text{mol}}{1000} \text{ bis } \frac{\text{mol}}{100000}\right)$ gar keine. Jedoch dürfte im Körper bei entsprechender Anreicherung durch den Kreislauf dennoch eine Beeinflussung im Sinne dieser Art von Quellung zustande kommen. Daß jedoch die Verschiedenheit dieses physikalisch-chemischen Verhaltens mancherlei Unterschiede in der Wirkungsweise dieser drei Körper in klinischen Fällen erklären könnte, ist nicht unmöglich.

Ist nun dieser erste Akt des Eintritts in die Zelle, erkennbar an der Quellung, vollzogen, so erfolgt unserer Vorstellung entsprechend der zweite Akt, nämlich: der chemische Prozeß der Abdissoziation von Ionen des hydratisierten Eiweißes, der kolloidchemische Prozeß der Entquellung der Zellkolloide infolge Änderung der Ladung. Diese kolloidchemische Entquellung der Kolloide braucht makroskopisch nicht eine Verkleinerung des Volumens der Niere zur Folge zu haben. Der Strom, der durch molekulare Wasserbindung gesperrt war, kann jetzt passieren.

Bei den Quellungsversuchen tritt diese Quellung an der Nierenrinde durchgehend auf. Die Nieren, die dabei verwendet wurden, entstammten durchweg gesunden Tieren. Aber sie sind extrem anämisch, gleichen also jenen Nieren, deren Arterien abgeklemmt wurden, die also ihre Funktion sofort einstellen würden. Bei einer solchen Niere dürfte sofort eine Quellung der Kolloide einsetzen. Auffällig

ist, daß die Rinden konstant im Sinne der Quellung durch die verwendeten Diuretika beeinflußt wurden, während das Mark nicht gleichmäßig verändert wurde, sondern stets deutlich differenziert von der Rinde. Aber wir haben ja in der Rinde vorwiegend Sekretionsparenchym, im Mark vorwiegend abführendes Kanalsystem, so daß die Rindenbefunde maßgebend erscheinen.

Die Quellungsversuche wurden vorgenommen in Tyrodelösung, losgelöst vom Kreislauf. Daran liegen die Vorzüge, aber auch die Nachteile in der Methode. Die Vorzüge bestehen in der Möglichkeit, hier die Reaktion zwischen Diuretikum und Nierenkolloiden zu beobachten. Die Nachteile sind die, die jedem Modellversuch anhaften. Die Abdissoziation von Ionen wird bei bestehendem Kreislauf, d. h. dynamischem System, besser vor sich gehen. Daß unter Coffein in vivo eine solche statthat, ist erst kürzlich durch die Untersuchungen von Veil gefunden worden durch die unter Coffein auftretende Alkaliurie, allerdings bei Gesunden.

Es erscheint hier angebracht, die Frage zu erörtern, warum Theazylon und Euphyllin so starke Diuretika sind. Da das Theazylon bei unseren Versuchen nicht verwendbar war, so kombinierten wir Theobromin und Salizylsäure. Hierbei dokumentierte sich die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber reinem Theobromin bei der Quellung der Rinde, während Salizylsäure für sich allein wenig Einfluß hat. Wahrscheinlich hängt das mit einer quellungsfördernden Eigenschaft der Salizylsäure zusammen, wenn die Versuche von Traube und Köhler über Verzögerung der Gelbildung von Gelatine diesen Schluß gestatten. Beim Euphyllin wurde ebenfalls die Rindenquellung gefördert gegenüber Theophyllin. Ob hieran die alkalische Reaktion beteiligt ist, oder die kapillaraktive Eigenschaft des Äthylendiamins mitspricht, kann nicht entschieden werden[1].

Vor kurzer Zeit hat Günzburg am hiesigen Pharmakologischen Institut mit Theobromin Diureseversuche an gesunden Menschen gemacht. Hierbei zeigte sich, daß Theobromin in Dosen, in denen es für sich allein keine Diurese machte, diuretisch wirkte, wenn er verdünnte Salzsäure per os vorher verabreichte. Vergegenwärtigt man sich, daß nach den Untersuchungen von Pauli und Handovsky Salzäure Eiweiß maximal ionisiert, und daß es fernerhin die Quellung von Gelatine stark fördert (nach Martin H. Fischer), so ist der Diureseerfolg kolloidchemisch gut verständlich. Durch die Salzsäure kommt

1) Neben den hier in Betracht gezogenen Faktoren kommen jedoch noch andere in Frage, die wir erörtern werden, wenn wir demnächst auf Grund praktischer Ergebnisse berichten werden.

es zu einer Quellung von Plasma- und Nierenkolloiden. An diesen so vorbereiteten Kolloiden greift nun das Theobromin an, kann diuretisch wirken, während es ohne Salzsäure diese Wirkungsmöglichkeit nicht hatte.

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, warum bei manchen klinischen Fällen die Purine versagen. Hier scheinen die älteren Arbeiten von Handovsky, sowie Pauli und Falek, sowie die neueren Arbeiten von Riesser und Neuschloß wichtige Fingerzeige zu geben. Die beiden älteren Arbeiten verwendeten hohe Konzentrationen von Coffein, bzw. Theophyllin und finden durch diese die innere Reibung von Säure-Eiweiß vermehrt. Riesser und Neuschloß bestimmen die Viskosität eines $^1/_2$ %igen Gelatinesols bei verschiedener H-Ionenkonzentration. Mit Coffein zeigt sich Abhängigkeit von der Höhe der Dosis und Wasserstoffionenkonzentration. Im allgemeinen setzen kleine Mengen Coffein die Viskosität herab, größere erhöhen sie. Je höher die H-Ionenkonzentration, um so mehr steigt die Viskosität.

Diese Befunde lassen für das Versagen der Purine bei einzelnen klinischen Fällen die Erklärungsmöglichkeit zu, daß Coffein hierbei die Quellung der Zellkolloide noch vermehrt, weil die Säuerung innerhalb der Zelle zu stark, oder die Dosis für eine gewisse H-Ionenkonzentration zu groß ist. Mit der Steigerung der molekularen Quellung der Zellkolloide muß natürlich die Diurese gehemmt werden.

Bei der Vergleichung der Beeinflussung der Viskosität von Gelatine und der des Kolloidzustandes der Zelle des lebenden Organismus erscheint jedoch folgende Überlegung wichtig. Mit dem Viskosimeter prüft man die Beeinflussung eines statischen Systems, die Zelle des lebenden Organismus ist aber der Repräsentant eines dynamischen Systems, ganz abgesehen von der Spezifität der verschiedenen Kolloide. Im statischen System prüft man die Viskosität bei bestimmter H-Ionenkonzentrationen und bestimmter Dosis. Im dynamischen System der Zelle variiert die H-Ionenkonzentration nach oben oder unten, je nachdem die Purinampholyte durch ihre Zellpassage die Aufladung begünstigen oder die Abdissoziation der Ionen erleichtern. Daraus resultiert dann entweder eine zunehmende Steigerung der Quellung der Zellkolloide, die Hemmung der Diurese bedeutet, oder aber eine zunehmende Entquellung der hydratisierten Kolloide, die stetig zunehmende Förderung der Diurese hervorruft. Was am Viskosimeter sich nur in Einzelergebnissen ergibt, das erledigt sich in der Zelle in bestimmter Richtung derart, daß entweder jedes neue die Zelle passierende

Purinmolekel entweder eine niedrigere oder höhere H-Ionenkonzentration vorfindet. Damit variiert gleichzeitig auch die Empfindlichkeit für die Dosis.

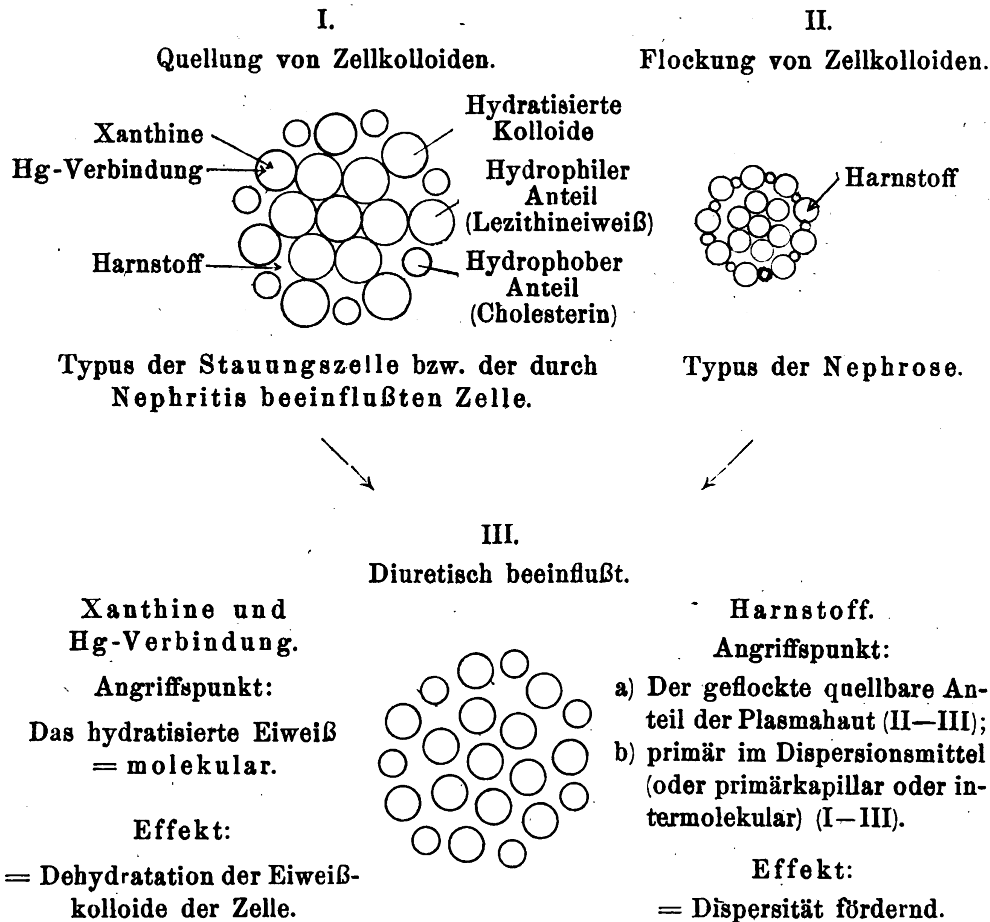
Harnstoff hat eine Reihe von Eigenschaften, die ihn wohl unterscheiden von den Purinderivaten. Er ist Nichtelektrolyt, ist oberflächeninaktiv, fördert indessen die Quellung der Gelatine in neutraler, saurer oder alkalischer Lösung und erhöht die Durchlässigkeit der Elektrolyte, er hat eine klärende Eigenschaft auf Lezithinemulsionen, die nach eigenen Untersuchungen den Purinen nicht zukommt. In den Nierenquellungsversuchen zeigt er, wie die Purine einen deutlichen Einfluß auf die Quellung der Nierenrinde haben, indem eine 0,3%ige Konzentration die Quellung sehr stark fördert, 0,03%ige die Quellung hemmt. Wenn in klinischen Fällen die Purinderivate versagen und dann Harnstoff noch wirksam ist, so kann er das nur tun, indem er primär intermolekular angreift, d. h. am Dispersionsmittel, und einen Diffusionsweg bahnt durch die enorm gequollenen (hydratisierten) Eiweißmolekel der Zelle hindurch. Darauf beruht seine Wirksamkeit der Nephritiden und schweren Stauungszustände.

Die Wirksamkeit bei Nephrosen wird bezogen auf die Beeinflussung der Plasmahaut, von der angenommen wird, daß sie sich im Flockungszustand befindet. Ein Fingerzeig dafür scheinen die im Reagenzglasversuch auftretenden Klärungen von Lezithinemulsionen zu sein, was kolloidchemisch Dispersitätsförderung bedeutet. Es erscheint somit die Harnstoffwirkung grundverschieden von der der Purinderivate. Es sei erwähnt, daß Bechhold auf Grund der Beeinflussung kolloidaler Systeme der diuretischen Wirkung des Harnstoffs eine Auflockerung des Nierenfilters zuschreibt.

Was nun die Wirkung der Quecksilberverbindungen (Kalomel, Novasurol) anbelangt, so erscheint der Hinweis auf die Flockungszone bei Eiweißsolen wichtig. Auf ein geflocktes System wird Quecksilber nicht einwirken können, daher unwirksam bei Nephrosen. Indessen hat es bisweilen Erfolg bei kardialen Ödemen, d. h. bei molekular gequollenen Systemen. Hier wird eine mäßige Flockung der Zellkolloide die Sperre aufheben, eine intensive allerdings die Sperre vermehren. Daher die Zweischneidigkeit des Quecksilbers in der diuretischen Wirkung. — —

Das folgende Schema gibt den Versuch einer bildlichen Darstellung der Beziehungen der Diuretika zu den Kolloidzustandsänderungen der Zellen.

Schema der Kolloidzustandsänderungen der Zellen und ihre Beeinflussung durch Diuretika.



Erklärung zum Schema.

I. zeigt die Quellung der Kolloide, Plasmahautkolloide und die des Zellinnern sind enorm gequollen infolge Hydratation des Eiweißes. Eine solche Zelle bindet alles Wasser molekular durch seine Kolloide und läßt kein Wasser hindurch. (Typus der Stauungszelle, bzw. der durch Nephritis veränderten Zelle.)

II. zeigt Flockung der Kolloide. Die Plasmahaut ist verdichtet. Hier bildet die Zellmembran eine Schranke. (Typus der genuinen Nephrose.)

III. zeigt die durch Diuretika in ihrem Kolloidzustand geänderte Zelle.

I.—III. Kennzeichnet die Wirkung der Purine; durch Abdissoziation von Ionen kommt es zur Dehydratation der Zellkolloide.

II.—III. kennzeichnet die Wirkung des Harnstoffes, der in die Zelle leicht diffundiert und die Dispersität der geflockten Kolloide der Plasmahaut fördert.

I.—III.—II. kennzeichnen die Wirkung der Quecksilberverbindungen. Wird die Flockung zu intensiv, so resultiert daraus Zustand II., ist sie weniger ausgesprochen, so resultiert daraus Zustand III. An I. kann noch Harnstoff wirken, wenn die Purine versagen.

In einer demnächst erscheinenden zweiten Mitteilung werden wir versuchen, unsere theoretischen Vorstellungen durch praktische Ergebnisse weiter zu erhärten.

Literatur.

Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin 1920. — Beckmann, Beckmann und Kl. Meier, Zeitschr. f. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, Hft. 5/6. — Bernert, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 49, S. 32. — Bredig, Zeitschr. f. Elektroch. 1899, Bd. 6, S. 33. — A. Ellinger, Vers. Deutsch. Ärzte und Naturf. in Nauheim 1920. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49. Verh. d. Deutschen Pharmak. Gesellschaft Freiburg 1921. Klinische Wochenschr. 1920, Nr. 6. — Ellinger und Heymann, Ellinger, Heymann und Klein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 90, S. 21 und Bd. 91, S. 22. — Ellinger und Neuschloß, Bioch. Zeitschr. Bd. 127, S. 21. — Embden, s. unter Lange. — M. H. Fischer, »Das Ödem« Leipzig 1907. »Die Nephritis« Leipzig 1908, aus letzterer zitiert nach Schade, ebenda. — Fodor und Fischer, Zeitschr. f. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, Hft. 5/6. — Groß, Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1921. — Günzburg, Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 129, H. 5/6. — Handovsky, Ebenda 1910, Bd. 25. — Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe 1914 und 1922, Bd. 1. Ferner Hofmeisters Beiträge 1907, Bd. 11, S. 35. — Lange, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 121, Hft. 4/6. — Lepeschkin, Berichte d. Deutsch. botan. Gesellschaft 1911, Bd. 29, S. 247. — Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48. Wiener klin. Woch. 1907, Nr. 1 u. a. — Michaelis und Kramsztyk, Bioch. Zeitschr. 1914, Bd. 69. — Munk, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78, Med. Kl. Bd. 16, Nr. 39/41. — Nathansohn, Internat. Zeitschr. f. wiss. Botanik 1904, Bd. 39, S. 607. — Neuschloß, Pflügers Arch. 1920, Bd. 181, S. 17. 1921, Bd. 187, S. 136. — Wo. Ostwald, Ebenda Bd. 108, S. 563. — Overton, Ebenda 1902, Bd. 92, S. 115. — Pauli und Handovsky, Bioch. Zeitschr. 1909, Bd. 18. — Pauli und Falek, Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 47. — Pauli und Flecker, 1912, Bd. 41. — Porges und Neubauer, Bioch. Zeitschr. 1908, Bd. 7. — Rießer und Neuschloß, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 94, Hft. 3/6. — Rosenthal, Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1921. — v. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 92. — Schade, Ebenda 1913, Bd. 14. Derselbe, Phys. Chemie in d. inneren Med. 1921. — Schade, Halpert und Neukirch, Zeitschr. f. ges. exp. Med. 1921, Bd. 24, S. 11. — Stepp, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 120 und 127. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 21. — Spiro, Beitr. z. Chem. Physiol. u. Pharm. 1904, Bd. 5, S. 276. — H. Straub und Kl. Meier, Bioch. Zeitschr. 1921, Bd. 123/124. — H. Strauß, Nephritiden 1920. Ferner Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1921. — Strümpell, Spez. Path. u. Therap. 1914. — Traube, Pflügers Arch. 1908, Bd. 123, S. 419. — Traube und Köhler, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. 1915, Bd. 2. — Veil, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — Vollhard, in Mohr Staehelins Handb. f. innere Med. Bd. III. Ferner Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1921. — Weil, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 39.

XXI.

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Minkowski) und der Medizinischen Poliklinik (Leiter: Prof. Dr. Bittorf) der Universität Breslau.

Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion.

I. Mitteilung: Über eine quantitative Bestimmung der Gallensäuren in der menschlichen Duodenalgalle.

Von

F. Rosenthal und M. Frhr. v. Falkenhausen.

(Eingegangen am 20. II. 1923.)

Eine hinreichend exakte, den besonderen Verhältnissen am Krankenbett angepaßte quantitative Methode der Gallensäurenbestimmung ist bis in die jüngste Zeit eine unerfüllte Forderung der Klinik geblieben. Meist liegen den bisherigen Methoden komplizierte und zeitraubende Extraktionen und Isolierungsverfahren zugrunde, die systematische Untersuchungen, insbesondere Reihenversuche fast unausführbar machen, teils haben sie ein Analysenmaterial zur Voraussetzung, das beim Menschen kaum zur Verfügung steht, teils liegen den Methoden, wie z. B. der Pettenkoferschen Reaktion Reaktionsprozesse zugrunde, die nicht allein spezifisch für die Anwesenheit von Gallensäuren sind. Ferner sind den Gallensäurenfraktionen meist noch andere Substanzen, insbesondere Lipoide beigemischt, so daß sich in die gravimetrischen Bestimmungen unkontrollierbare Fehler einschleichen müssen, und schließlich beschränken sich die Methoden zumeist auf den Nachweis der Cholate, ohne im einzelnen die gegenseitigen Mengenverhältnisse der präformierten gekuppelten Gallensäuren, der Taurocholsäure und der Glykocholsäure überhaupt nur zu berücksichtigen. Die folgende historische Übersicht über die bisherigen Bestrebungen, zu einer einigermaßen exakten quantitativen Gallensäurenanalyse zu gelangen, mag zeigen, daß trotz der Anwendung verschiedenartiger methodischer Prinzipien dieses Ziel bis in

die letzte Zeit nicht erreicht worden ist. Man kann die bisher bekannten Methoden einteilen in:

I. gravimetrische Methoden,
II. kolorimetrische Methoden,
III. Oberflächenspannungsbestimmungen, insbesondere stalagmometrische Untersuchungen,
IV. die gasometrische Methode.

Eine experimentelle Kritik der letztgenannten Methode und der Ausbau dieser Methode zu einer brauchbaren, unter klinischen Verhältnissen anwendbaren Methode beim Menschen bildet den eigentlichen Inhalt der vorliegenden Arbeit.

I. Gravimetrische Methoden.

1. Die Huppertsche Methode (1864) überträgt das von Neukomm zur Isolierung der Gallensalze im Harn ausgearbeitete Verfahren auf den Nachweis der Gallensäuren in Galle und Blut. Die Eiweißsubstanzen werden mit Alkohol gefällt, der alkoholische Extrakt verdampft, im Wasser gelöst, durch Ätherextraktion von Fetten befreit und durch Behandlung mit $Ba(NO_3)_2$ von Fettsäuren, Seifen und eventuellen Resten von Proteinen befreit. Die mit Wasser gewaschene Fällung soll angeblich keine Gallensäuren enthalten. Das Filtrat und Waschwasser wird mit ammoniakalischem Bleiazetat gefällt, die Bleifällung mit siedendem Alkohol ausgezogen, heiß filtriert und ein wenig Sodalösung zum Filtrat hinzugefügt. Nach Eindampfung und nochmaliger Extraktion mit absolutem Alkohol wird der erneut eingedampfte Rückstand mit Wasser behandelt und die wässerige filtrierte Lösung bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die Methoden von Hoppe-Seyler (1881), Stadelmann, Croftan unterscheiden sich nur in unwesentlichen Zügen von dem Huppert-Neukommschen Verfahren.

2. Goodmanns Methode (1906). 50 ccm Galle werden mit 125 ccm von 60% KOH im Rückflußkühler 24 Stunden hydrolysiert. Die Lösung wird alsdann zur Entfernung des Cholesterins 5 Stunden mit Petroläther extrahiert. Der Rest des Petroläthers wird auf dem Wasserbade verdampft und die Lösung mit 5% $BaCl_2$ zur Abscheidung der höheren Fettsäuren gefällt. Die Fällung wird mit kochendem Wasser ausgezogen und Filtrat sowie Waschwasser auf 2—300 ccm eingeengt. Nach Abkühlung der Lösung in einem Salz-Eisgemisch und Ansäuerung derselben mit HCl krystallisieren die Gallensäuren aus, welche nach Abfiltration mit Azeton im Soxhlet behandelt werden. In ungefähr 5 Stunden sind die Gallensäuren gelöst, worauf die Lösung verdampft und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wird. Nach den Erfahrungen von Beth ist die Goodmannsche Methode bei der Untersuchung der menschlichen Galle unbrauchbar.

3. Hoppe-Seylers Methode (1893). Der Niederschlag, welcher durch großen Überschuß von Äther in dem konzentrierten alkoholischen Auszug von 10—30 ccm Galle erhalten wird, dient zur Bestimmung des

Gehaltes an Glyko- und Taurocholsäure. Nach Lösung des Niederschlages in bestimmten Mengen Wassers wird zur Berechnung der Taurocholsäure der S-Gehalt in einem aliquoten Teil bestimmt. In einer anderen Portion wird die Glykocholsäure in einem umständlichen Verfahren bestimmt. Die wässerige Lösung wird mit 5 g krystallisiertem Ätzbaryt in einem zugeschmolzenen Rohr aus Kaliglas 10—12 Stunden im Ölbade bei 110—120° hydrolysiert. Nach Eröffnung des Glasrohres und quantitativer Überführung des Inhaltes in ein Becherglas wird durch Kohlensäurestrom das Bariumkarbonat gefällt, die Mischung siedend heiß im Wassertrichter filtriert und mit heißem Wasser sorgfältig nachgewaschen. Die heißen Wasserfiltrate enthalten cholalsaures Baryt neben Glykokoll, Taurin und anderem. Nach Einengung des Filtrates Zusatz von großen Äthermengen und Salzsäure, worauf zur Verdunstung des Äthers die Mischung einige Tage offen stehen bleibt. Durch gewogenes Filter wird dann die Cholalsäure abfiltriert, gewaschen und bei 120° getrocknet. Von dieser gewogenen Cholalsäure wird die durch S-Gehalt ermittelte Cholalsäure, die der Taurocholsäure entspricht, abgezogen. Der Rest von Cholalsäure ist als Glykocholsäure zu berechnen. —

Nach Hammarsten ist gegen einen Teil dieser Methoden einzuwenden, daß bei kleineren Gallensäurenmengen die gallensauren Salze, welche in Alkoholäther nicht ganz unlöslich sind, von dem Äther nicht gefällt werden und damit verloren gehen. Außerdem dürften Lipoidbeimengungen neben den Cholaten nicht vermeidbar sein (vgl. Long und Gephardt).

Die folgenden gravimetrischen Methoden beschränken sich auf eine Schätzung des Gallensäurengehaltes durch Bestimmung des nicht oxydierten alkohollöslichen Schwefels. Sie finden daher im wesentlichen nur ihren Anwendungsbereich bei der glykocholsäurefreien Hundegalle.

Spiros Methode (1880) besteht in der üblichen Schwefelbestimmung über die Wägung von $BaSO_4$ nach Vorbereitung der Galle durch Kochen mit KOH und KNO_3.

v. Bergmanns Methode 1904. Die abgemessene Galle wird auf ein bestimmtes Volumen mit 96 %igem Alkohol reichlichst aufgefüllt, ohne daß der entstehende Niederschlag entfernt wurde. Hierauf wird abfiltriert und ein bestimmtes Volumen des Filtrats zur S-Bestimmung verwendet. Füllt man 30 ccm Galle mit Alkohol auf 250—500 ccm Flüssigkeit auf, so beträgt der Muzinniederschlag weniger als 0,4—0,2 % des Gesamtvolumens. Die Fehlerquelle dieser vereinfachten Fällung fällt somit praktisch nicht ins Gewicht.

II. Kolorimetrische Bestimmungen der Gallensäuren.

1. Alle auf der Pettenkoferschen Reaktion (1844) und ihren Modifikationen nach Udransky (Furfurol), Mylius, Ville und Derrien beruhenden Methoden sind von vornherein unzuverlässig. Charakteristisch für die Gallensäuren ist die Reaktion nur dann, wenn das Rot der Färbung eine unzweifelhafte Beimischung von Blau (violett) zeigt. Ein Überschuß an Zucker macht die Flüssigkeit braun oder schwarz, ein Überschuß an Furfurol orange- bis ziegelrot. Rote und selbst violette Färbung geben überdies eine Reihe anderer Substanzen, unter denen besonders

Eiweiß, Ölsäure, Phosphatide, Cholesterin, sowie Kampfer, Salizylsäure, Morphin zu nennen sind. Auf der anderen Seite kann die Reaktion trotz Gegenwart von Gallensäuren in vielen Fällen durch Anwesenheit von durch Schwefelsäure sich zersetzenden Stoffen, Farbstoffen und oxydierend wirkenden Substanzen sehr beeinträchtigt werden (Hammarsten). Von Hammarsten ist der Versuch gemacht worden, diese Fehlerquellen möglichst einzuengen durch umständliche Entfernung der die Reaktion störenden Fettsäuren bzw. Phosphatidreste, doch kann H. noch nicht für die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens vorläufig einstehen. Näheres hierüber findet sich in Hammarstens Darstellung der Gallensäuren und ihrer wichtigsten Abbauprodukte in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 1922, Abt. I, Teil 6, Hft. 1.

Nach Inouye und Ito geben die Gallensäuren mit Vanillin und Schwefelsäure eine charakteristische Reaktion. Empfindlichkeitsgrenze für Cholsäure 1 : 22000, für Glykocholsäure 1 : 15000, für Taurocholsäure 1 : 11000. Die Färbreaktion ist nicht ganz spezifisch, Erfahrungen über ihre Anwendbarkeit in den Körperflüssigkeiten liegen nicht vor.

3. Nach Jolles versetzt man 50 ccm Harn mit 15 ccm einer 3%igen Lösung von wasserlöslichem Kasein, mischt gut durch nnd setzt hierauf tropfenweise eine 10%ige H_2SO_4 unter Umrühren hinzu, bis das Kasein vollständig ausgefällt ist. Überschuß von Säure ist zu vermeiden. Der auf dem Filter befindliche Niederschlag wird mit Alkohol extrahiert und das alkoholische Filtrat mit Jolles Reagens (konz. HCl + Rhamnoselösung) versetzt. Nach Erkalten der erhitzten Mischung fügt man etwa 2 ccm Äther hinzu und schüttelt um. Bei Anwesenheit von Gallensäuren soll eine charakteristische grüne Fluoreszenz wahrzunehmen sein. Wir selbst haben bei Nachprüfung der Methode unter Verwendung reiner Gallensäuren irgend einen auffälligen Farbenumschlag nicht feststellen können.

4. Das Verfahren von Bang basiert darauf, daß die Gallensäuren bei Sättigung mit $MgSO_4$ in saurer Lösung vollständig gefällt werden, besonders bei Gegenwart von wenigen Tropfen Serum, welches selbst Spuren von Gallensäuren mit niederreißt. Im alkoholischen Extrakt wird eine der Farbenreaktionen auf Gallensäuren ausgeführt.

III. Indirekte Methoden durch Bestimmung der Oberflächenspannungsveränderungen.

Es wird die seit Haycraft bekannte Eigenschaft der Gallensäuren, die Oberflächenspannung herabzusetzen, zum qualitativen und quantitativen Nachweis herangezogen. So hat Haycraft und wesentlich später Hay die Schwefelblumenprobe zum Nachweis der im Urin ausgeschiedenen Gallensäuren benutzt, welche darauf beruht, daß feine Körnchen der auf der auf die Oberfläche gebrachten Schwefelblumen in gallensäurehaltigem Urin infolge der Herabsetzung der Oberflächenspannung zu Boden sinken, während sie auf gallensäurefreiem Urin auf der Oberfläche schwimmen.

Lepehne (1922) hat den Versuch gemacht, die Schwefelblumenprobe zu einer quantitativen Abschätzung der Gallensäurenausscheidung im Duodenalsaft und im Urin auszubauen. Er verdünnte die zu untersuchende Flüssig-

keit so lange, bis die in kleinen Schälchen angestellte Schwefelblumenprobe negativ ausfiel. Die so erhaltene Verdünnungszahl bezeichnet er als »Gallensäurezahl«. Gegen die Grundlagen dieser Methodik hat bereits Schade den Einwand erhoben, daß Phänomene der Oberflächenspannung überhaupt nicht zu quantitativen Bestimmungen verwendbar seien, da es sich hierbei um unübersehbare Adsorptionserscheinungen handle. Es werde höchstens nur die an der Oberfläche adsorbierte und nicht auch die im Lösungsraum befindliche Gallensäurenmenge gemessen. Nach den Untersuchungen von Müller kommen auch freie Aminosäuren für den positiven Ausfall der Schwefelblumenprobe in Frage.

Die Methode von Beth hat gleichfalls die Messung der Oberflächenspannung des Duodenalsaftes zur quantitativen Bestimmung der ausgeschiedenen Gallensäuren verwendet. Seine Methode dürfte infolge des Versuchs der Isolierung der Gallensäuren und der Verwendung des Stalagmometers ein gewisses Bild der Gallensäurenausscheidung liefern, doch bleibt der Nachteil bestehen, daß aus den Änderungen der Oberflächenspannung die Gallensäuren nur indirekt in toto, nicht im einzelnen in ihren gegenseitigen Beziehungen erschlossen werden.

Stalagmometrische Untersuchungen des Urins und des Blutes zwecks Schätzung des Gallensäuregehaltes sind namentlich von der französischen Schule (Lyon Caen, Brulé, Lemierre und anderen) ausgeführt worden. Chabrol und Bénard nehmen an, daß von einem bestimmten Schwellenwerte an eine Herabsetzung der Oberflächenspannung fast regelmäßig für Cholurie und Leberschädigung spreche. Wegen der geringen Ausschläge kommt diese Bestimmung für das Blut nicht in Betracht. Beiträge zu diesen Untersuchungen liegen deutscherseits von Bechhold und Scheminsky, Joel, Retzlaff, Borchardt, Eppinger vor. Wenn auch den so gewonnenen Ergebnissen vielleicht nicht ein gewisses diagnostisches Interesse abzusprechen sein dürfte, so können doch diese methodischen Versuche nicht als eine brauchbare Lösung des Problems angesehen werden. Man hat hier mit einer Fülle unbekannter Faktoren zu rechnen, die eine Verwertung der Oberflächenspannungserscheinungen für eine quantitative Gallensäurenschätzung nicht ohne weiteres eindeutig erscheinen lassen.

IV. Die gasometrische Bestimmung der Gallensäuren.

Im Jahre 1919 haben die amerikanischen Autoren Foster und Hooper eine neuartige Methode der Gallensäurenbestimmung veröffentlicht, die sie für das Studium des Gallensäurenstoffwechsels beim Hunde ausarbeiteten, und die in ihrer ursprünglichen Form auch für die Fistelgalle des Hundes ihr eigentliches Anwendungsgebiet findet. Das Prinzip dieser Methode stützt sich auf die Tatsache, daß Hundegalle nur Taurocholsäure und Taurocholeinsäure enthält, und daß diese gekuppelten Gallensäuren bei der Hydrolyse in ihre Komponenten Taurin und Cholsäure bzw. Choleinsäure zersprengt werden. Taurin als Aminoäthylsulfonsäure $CH_2NH_2CH_2HSO_3$ den aliphatischen Aminosäuren zugehörig, gibt wie die meisten dieser Aminosäuren nach der gasometrischen Methode von van Slyke seinen Amino-N ab, der dann in bekannter Weise zur quan-

titativen Berechnung des Taurins und der mit ihm gekuppelten Gallensäuren herangezogen wird. Taurocholsäure und Taurocholeinsäure reagieren vor der Hydrolyse nicht mit salpetriger Säure, so daß aus dem nach der Hydrolyse des alkoholischen Extraktes der Hundegalle gewonnenen Amino-N des Taurins sich quantitative Rückschlüsse auf die an Taurin gekuppelten Gallensäuren ergeben.

In der von Foster und Hooper ausgearbeiteten Form ist das methodische Prinzip einer quantitativen Gallensäurenbestimmung zunächst nur auf die Hundegalle anwendbar, die nur die Taurocholsäure bzw. die Taurocholeinsäure enthält. Für eine ausreichende quantitative Berechnung fällt es hierbei praktisch kaum ins Gewicht, wenn man den den Gallensäuren entsprechenden primären aliphatischen Amino-N ausschließlich auf Taurocholsäure, nicht auf Taurocholeinsäure (bzw. in der Menschengalle außerdem auf Glykocholsäure, nicht Glykocholeinsäure) berechnet. Nimmt man entsprechend den bis in die letzten Jahre hinein geltenden Anschauungen an, daß gegenüber der Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$ die Choleinsäure $C_{24}H_{40}O_4$ sich nur durch das Fehlen eines Sauerstoffatoms unterscheidet, so ist der Berechnungsfehler durch ausschließliche Umrechnung des gefundenen Amino-N auf gekuppelte Cholsäuren praktisch belanglos. Nach den neueren Untersuchungen von Wieland und Sorge ist die Choleinsäure übrigens überhaupt keine spezifische Gallensäure, sondern ein Additionsprodukt von 8 Mol. Desoxycholsäure von der gleichen Formel mit 1 Mol. Fettsäure. Sie beträgt z. B. in der Rindergalle etwa bis 10% der anwesenden Cholsäure (Wieland und Weyland), sie tritt also hinter den gekuppelten Cholsäuren ganz erheblich zurück.

Einer einfachen Übertragung der gasometrischen Gallensäurenbestimmung von Foster und Hooper auf die Gallensäurenbestimmung in der menschlichen Galle steht die Schwierigkeit entgegen, daß im Gegensatz zur Hundegalle sich in der Menschengalle ebenso wie in der der meisten Tiere neben Taurocholsäure auch Glykocholsäure findet. Will man sich hier mit zu Vergleichszwecken einigermaßen brauchbaren Schätzungen des Gallensäurengehaltes begnügen, so stehen der Verwendung der ursprünglichen gasometrischen Methode auch beim Menschen keine prinzipiellen Bedenken im Wege. Man kann dann entweder den auf die gekuppelten Gallensäuren entfallenden Amino-N als direkten Gradmesser der Gallensäurenausscheidung verwerten oder ihn auch auf Taurocholsäure bzw. Glykocholsäure umrechnen, da der Umrechnungsfaktor für den der Glykocholsäure und Taurocholsäure entsprechenden Amino-N nicht erheblich von-

einander differiert (für Taurocholsäure 36,69, für Glykocholsäure 33,12[1]).

Immerhin handelt es sich bei einem solchen Verfahren um grobe Schätzungen, die außerdem noch wie die meisten der geschilderten Methoden den Nachteil besitzen, daß sie keinen Einblick in die quantitativen Verteilungen der beiden Gallensäuren, der Taurocholsäure und Glykocholsäure, gewähren. Hier eröffnete sich über die Methoden von Hoppe-Seyler, v. Bergmann, Spiro, die den Taurocholsäuregehalt der Galle durch Bestimmung des alkohollöslichen nicht-oxydierten Schwefels erfaßten, ein Weg, der in Kombination mit der gasometrischen Methode der amerikanischen Autoren die Möglichkeit zu einer klinisch verwendbaren quantitativen Bestimmung der beiden Gallensäuren und damit zu einem Studium ihrer Verteilungsgesetze in der Menschengalle gewährte. Über die Brauchbarkeit der Methodik und ihre Grenzen geben die folgenden Vorversuche mit reinen Substanzen Aufschluß.

Über die gasometrische Bestimmung des Taurins[2]).

Zur Bestimmung des alipathischen Amino-N bedienten wir uns in diesen wie in allen folgenden Versuchen des modifizierten van Slykeschen Apparates, dessen Desamidierungsraum 40—45 ccm beträgt. Die Ausführung der Analysen vollzog sich genau nach den Vorschriften von van Slyke, die Schüttelungsdauer im Desamidierungsgefäß betrug 5 Minuten. Weitere Einzelheiten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Die Tabelle 1 zeigt deutlich, daß das Taurin sich annähernd quantitativ auf gasometrischem Wege bestimmen läßt. Die geringen Differenzen zwischen berechneten und gefundenen Amino-N-Werten liegen bereits außerhalb aller gravimetrischen Methoden und überschreiten die von van Slyke angegebene Fehlergrenze von $\pm$ 0,05 mg nicht. Es erscheint vom Gesichtspunkt einer quantitativen gasometrischen Gallensäurenbestimmung besonders wertvoll, daß auch kleinste Taurinmengen (vgl. 0,5 mg) auf diesem Wege quantitativ noch erfaßt werden.

---

1) In der menschlichen Galle soll noch eine Fellinsäure vorkommen, doch sind die vorhandenen Angaben zu dürftig, um zu entscheiden, ob wirklich reine Verbindungen vorgelegen haben. Hammarsten übergeht in seiner Darstellung sie vollständig.

2) Für die Überlassung von krystallisiertem Taurin und von Natrium glykocholat sind wir der Firma J. D. Riedel Berlin-Britz zu größtem Danke verpflichtet.

Tabelle 1.

1 %ige Taurinlösung in Wasser. Blindkorrektur 0,14 mg N.
Faktor zur Berechnung des Taurins aus dem Aminostickstoff: 8,93.

Vorgelegte Taurinmengen in mg	Temperatur in °	Druck in mm	Berechneter Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg	Gefundenes Taurin in mg
20	16	739	2,238	2,238	20
10	16	739	1,119	1,107	9,886
5	16	739	0,5595	0,5578	4,981
4	15	732	0,4478	0,4321	3,850
2	15	732	0,2239	0,2358	2,106
1	15	732	0,1119	0,1168	1,043
0,5	15	732	0,0559	0,0563	0,553

Beim Glykokoll liegen Analysenresultate von van Slyke selbst vor. Er kommt zu dem Ergebnis, daß das Glykokoll im van Slykeschen Verfahren einer tieferen Zersetzung unterliegt als nur der Desamidierung, da hierbei auch Spuren von CO_2 und auch von anderen Gasen entstehen, die nicht durch alkalische Permanganatlösung absorbiert werden. Das Gas, das im van Slykeschen Verfahren vom Glykokoll geliefert wird, beträgt gewöhnlich 103 % der theoretisch berechneten Amino-N-Menge. Es ist daher eigentlich erforderlich, um den dem Glykokoll entsprechenden N-Wert zu finden, von den gasometrisch gefundenen Werten 3 % in Abzug zu bringen.

Über die quantitative gasometrische Bestimmung von Glykocholsäure.

Die selbstverständliche Voraussetzung für die Brauchbarkeit der Methode bilden naturgemäß die methodischen Ergebnisse bei reinen Gallensäuren. Hier stehen wir vor ganz außerordentlichen Schwierigkeiten, da die Reindarstellung der Taurocholsäure ein noch ungelöstes Problem darstellt und die im Handel befindlichen Präparate, auch die Glykocholsäurepräparate sämtlich, wie wir uns durch systematische Untersuchungen überzeugen konnten, ein wechselndes Gemisch von Taurocholaten und Glykocholaten, Taurin, Glykokoll, freier Cholsäure neben Beimengungen von Lipoiden darstellten. Wir verfügten erfreulicherweise über eine fast reine Glykocholsäure und ein Natriumglykocholat, die seinerzeit im Laboratorium von Prof. Röhmann † hergestellt worden waren. Über die analytischen Ergebnisse mit der Glykocholsäure unterrichten die in Tabelle 2 zusammengefaßten Befunde:

Tabelle 2.

2 % ige Glykocholsäure, 6 Stunden im kochenden Wasserbad in 8 % iger NaOH hydrolysiert. Faktor zur Berechnung der Glykocholsäure aus dem Amino-N: 33,12. Blindkorrektur: 0,14 mg N.

Vorgelegte Mengen von Glykocholsäure in mg	Temperatur in °	Druck in mm	Berechneter Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg	Gefundene Glykocholsäure in mg
10	16	730	0,3019	0,2975	9,845
5	16	730	0,1509	0,1625	5,383
2	16	730	0,0603	0,0742	2,457
1	16	730	0,0302	0,0303	1,004

Wir gelangen mittels der gasometrischen Methode mithin zu praktisch brauchbaren Annäherungswerten. Die Unterschiede zwischen dem berechneten und gefundenen Amino-N liegen innerhalb der von van Slyke zugegebenen Fehlergrenzen von ± 0,05 mg N. Angesichts des hohen Multiplikationsfaktors für die gekuppelten Gallensäuren führen bereits kleine Differenzen im Amino-N-Wert zu erheblicheren Ausschlägen in den Analysenwerten der Glykocholsäure, ohne daß jedoch die zu beobachtenden Unterschiede die praktische Brauchbarkeit des Verfahrens zur quantitativen Bestimmung selbst kleiner Gallensäurenmenge in nennenswertem Grade beeinträchtigen. Es läßt sich somit auf gasometrischem Wege nach vorangehender Hydrolyse eine brauchbare quantitative Bestimmung selbst kleiner Gallensäurenmengen erzielen.

Zur Frage der Spaltbarkeit der Glykocholsäure durch Erwärmen auf 100° und durch Pankreasfermente.

Zunächst war zu entscheiden, ob etwa ein Eindampfen des alkoholischen Extraktes der zu untersuchenden Galle, in welchem die Gallensäuren enthalten sind, zu einer Spaltung der Glykocholsäure in ihre Komponenten führt, da ein solches Verhalten eine schwer zu bewertende Fehlerquelle der Methode in sich schließen würde. Folgender Versuch wurde zur Beantwortung dieser Fragestellung eingeschlagen:

Tabelle 3.

Wird Natr. glycochol. durch 1stündiges Kochen im Wasserbade gespalten? Blindkorrektur: 0,16 mg N. Temperatur 14°. Druck 736 mm. 1,7 % ige Lösung von Natr. glycochol. in Wasser.

A. Vorgelegte 1 ccm = 17 mg Natr. glycochol., 1 Stunde im Wasserbade bei 100°. Unhydrolysiert:

  0,17 mg N
— 0,16 » »
  0,01 mg N,

d. h. durch 1stündiges Kochen wird Natr. glycochol. nicht oder höchstens nur in zu vernachlässigenden Spuren gespalten.

B. 4 ccm der 1,7 %igen Lösung von Natr. glycochol. + 4 ccm 16 %ige NaOH, 5 Stunden im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Zur Analyse 2 ccm = 17 mg Natr. glycochol.

Gefunden: 0,4702 mg Aminostickstoff.
Berechnet: 0,4902 mg Aminostickstoff.
Differenz: 0,02 mg N.
Natr. glycochol. nach der Hydrolyse wiedergefunden: 16,292 mg.

Es geht aus diesem Versuche hervor, daß auch ein einstündiges Erhitzen von reinem Natriumglykocholat keine wesentliche Spaltung des gallensauren Salzes bewirkt, und daß die hier beobachteten Differenzen sich durchaus noch im Rahmen der üblichen Ablesungsfehler bewegen. Es braucht somit nicht bei den vorbereitenden Prozeduren der Einengung des alkoholischen Gallenextraktes mit Spaltungsvorgängen der Gallensäuren gerechnet zu werden. Es sei weiter bemerkt, daß ein Parallelversuch, in welchem das Natriumglykocholat erst in Alkohol gelöst und nach Abdampfung desselben in Wasser aufgenommen wurde, zu gleichsinnigen Befunden führte.

Da die folgenden Untersuchungen sich zunächst mit einer quantitativen Bestimmung der Gallensäuren in der menschlichen Duodenalgalle, die ja im wesentlichen ein Gemisch von Galle und Pankreassaft darstellt, beschäftigen, so bedarf auch die Frage einer experimentellen Erörterung, inwieweit die Fermente des Pankreas etwa spaltend auf die gekuppelten Gallensäuren einwirken. Zu diesem Zweck wurde folgender Versuch unternommen:

Tabelle 4.

Folgende Reihen wurden angesetzt:

I. 5 ccm einer 2,9 %igen Natr. glycochol.-Lösung in Wasser + 5 ccm Aq. dest. 1 Stunde bei 37°. Hierauf Zusatz von 50 ccm Alk. abs., Eindampfen auf dem Wasserbade, auf 5 ccm Wasser aufgefüllt.

1 ccm = 29 mg Natr. glcyochol.
1 » hydrolysiert: 0,84632 mg Amino-N,
1 » unhydrolysiert: Spuren?

$0{,}84632 \cdot 34{,}69 = 29{,}29$ mg Natr. glycochol.

II. 5 ccm einer konzentrierten Pankreonsuspension (5 Tabletten in 5 ccm 0,85 %iger NaCl) + 5 ccm Aq. dest. Hierauf 1 Stunde bei 37°. Fällung mit 50 ccm Alc. abs., Eindampfen des Filtrates auf dem Wasserbade, auf 5 ccm Wasser aufgefüllt. 1 ccm zur gasometrischen Analyse.

1 ccm hydrolysiert:	1,7778 mg Amino-N
1 » unhydrolysiert:	1,7659 » »

Enthält keine gekuppelten hydrolysierbaren Aminosäurenverbindungen.

III. 5 ccm einer konzentrierten Pankreonsuspension (5 Tabletten in 5 ccm 0,85 %iger NaCl) + 5 ccm einer 2,9 %igen Natr. glycochol.-Lösung in Wasser (vgl. I). 1 Stunde bei 37°. Hierauf Zusatz von 50 ccm Alc. abs. Eindampfen des Filtrates auf dem Wasserbade, auf 5 ccm Wasser aufgefüllt.

1 ccm hydrolysiert:	2,61848 mg Amino-N
In Abzug kommt der Amino-N der Pankreonaufschwemmung (vgl. II)	1,77780 » »

$0{,}84068 \cdot 34{,}69 = 29{,}163$ mg Natr. glycochol.

Aus dem Versuch geht hervor, daß trotz einstündiger Digerierung von Natr. glycochol. mit einer hochkonzentrierten Pankreasfermentaufschwemmung die zugesetzte Gallensalzmenge quantitativ zurückgewonnen wird, daß also unter den gegebenen Versuchsbedingungen eine fermentative Spaltung der Gallensäuren in der menschlichen Duodenalgalle nicht in Rücksicht gezogen werden braucht.

Über eine quantitative Bestimmung der Gallensäuren in der Menschengalle.

Seit den Untersuchungen Hoppe-Seylers (1893) hat man die Taurocholsäure durch gravimetrische Schwefelanalysen in der mit Alkohol enteiweißten Galle bestimmt. Es entsteht die Frage, zu der schon Kunkel und vor allem v. Bergmann ausführlich Stellung genommen haben, ob der Schwefel des alkohollöslichen Teiles der Galle stets ganz als Taurinschwefel aufgefaßt werden darf. Wie Kunkel, v. Bergmann bei der Hundegalle, haben wir in den alkoholischen Menschengallenextrakten auf Zusatz von $BaCl_2$ überhaupt keine Fällung von $BaSO_4$ erhalten, so daß etwa vorhandene Sulfate mit der Alkoholfällung des Muzins usw. mitgerissen sein dürften. Freie Sulfate schalten somit als Fehlerquelle bei der Taurin-S-Bestimmung aus. Was die Frage der Ätherschwefelsäuren betrifft, die nach Hammarsten besonders in der Haigalle, in geringen Mengen in der Galle verschiedener Wirbeltiere und auch des Menschen vorkommen können, so hat Bergmann in der Hundegalle keine Äther-

schwefelsäuren nachweisen können. Bei menschlicher Galle haben wir innerhalb der für uns in Betracht kommenden Versuchsmengen Ätherschwefelsäuren in wägbaren Mengen stets vermißt. Man könnte nun weiter auf den Gedanken kommen, daß Cystin als solches oder aber eine der Vorstufen des Taurins in alkohollöslicher Form ausgeschieden werde. Letztere Vermutung entzieht sich, da wir die im Organismus bei der Taurinbildung entstehenden Zwischenstufen nicht kennen, jeder Prüfung, erscheint aber wenig wahrscheinlich (vgl. v. Bergmann). Gegen die Annahme, daß Cystin oder eine gepaarte, alkohollösliche Cystinverbindung in der Galle auftritt, spricht das gänzliche Ausbleiben der Reaktion auf leicht abspaltbaren Schwefel in den Gallenproben, ganz abgesehen davon, daß Cystin im Alkohol so gut wie unlöslich ist. Man darf somit berechtigterweise den Gesamtschwefel im alkohollöslichen Anteil der Menschengalle, wie es auch v. Bergmann im Hofmeisterschen Laboratorium für die Hundegalle betont hat, als Taurinschwefel ansehen.

So bleibt nur noch die Frage zu diskutieren, ob der S im alkohollöslichen Teil der Menschengalle ausschließlich auf Taurocholsäure bezogen werden kann, oder ob auch Taurin frei, ohne Kuppelung an Cholsäure durch die Gallenwege entlassen wird. Man darf die letztere Möglichkeit auf Grund der älteren Versuche Bergmanns und der sie bestätigenden und erweiternden Befunde von Foster, Hooper und Whipple wohl mit hinreichender Beweiskraft ablehnen. Alle Befunde dieser Autoren sprechen dafür, daß Taurin für sich allein überhaupt nicht gallefähig ist, und daß erst die Kuppelung an Cholsäure die Voraussetzung für die Ausscheidungsfähigkeit durch die Leber bildet. Weder steigert Cystinfütterung bei sonst gleichbleibender Nahrung nachweislich den Tauringehalt der Galle, noch hat die intravenöse Injektion von Taurin für sich allein irgendeinen nennenswerten Einfluß auf die Gallensäurenausscheidung. Dagegen erfährt die Schwefelausscheidung in der Galle schon in den ersten 24 Stunden eine starke Steigerung, wenn man Taurocholsäure, Natriumtaurocholat oder sogar Taurin und Cholsäure getrennt verfüttert. Andererseits stellt der cholagoge Effekt der Gallensäurenzufuhr sicherlich nicht den maßgebenden Faktor für die erhöhte Ausscheidung des Taurin-S dar. Denn bei längerer Fütterung mit cholsaurem Natron nimmt die Taurinvermehrung der Galle stetig ab, ja, sie hört schließlich wohl als Zeichen der raschen Erschöpfung des Taurinvorrates beim Hunde ganz auf. Läßt man Hunde längere Zeit hungern, so tritt auch nach starker Cholsäurezufuhr keine gesteigerte Gallensäurenausschwemmung mehr ein, die Gallensäureaus-

scheidung sinkt schließlich bei protrahiertem Fasten auf minimale Werte ab. Alle diese Befunde berechtigen wohl daher zu dem Schluß, daß auch die Cholsäure und ihre Verwandten ebensowenig wie das Taurin an sich gallefähig sind, daß der Gallensäurenspiegel in der Galle beherrscht wird von dem Kuppelungsakt der zu gepaarten Aminosäurenverbindungen sich zusammenschließenden freien Gallensäuren, und daß dieser Kuppelungsakt wiederum abhängt von den Stoffwechselvorgängen, die zur Bildung beider Komponenten, sowohl des Taurins, wie der freien Gallensäuren führen. Mit anderen Worten: Der im alkohollöslichen Teil der Galle anwesende S darf ausschließlich auf Taurocholsäure bezogen werden.

Damit ist die Möglichkeit gegeben, durch Berechnung des gekuppelten, bei der Hydrolyse freiwerdenden Amino-N und aus dem S-Gehalt der vorhandenen Taurocholsäure das gegenseitige Verhältnis zwischen Glykocholsäure und Taurocholsäure in der menschlichen Galle zu erschließen. Stellt der bei der Hydrolyse mit NaOH freiwerdende Aminostickstoff nach Abzug des freien Amino-N ein Maß für den Gesamtgallensäurengehalt in der Galle dar, so ergibt ein Abzug des dem S-Gehalte entsprechenden Taurin-Amino-N vom Gesamtgallensäuren-N als Differenz den Glykokoll-Amino-N der Glykocholsäure. Hieraus ist dann Glykocholsäure und Taurocholsäure in ihren prozentualen Beziehungen leicht zu berechnen.

Voraussetzung für die Brauchbarkeit der Methodik bleibt, daß in der Tat der bei der Hydrolyse des alkohollöslichen, eiweißfreien Anteils der Galle freiwerdende Amino-N nach Abzug des freien Amino-N den Gallensäurengehalt erschöpfend erfaßt. Der Berücksichtigung und dem Ausschluß der hier in Betracht kommenden Fehlerquellen war ein Teil der vorangehenden experimentellen Untersuchungen gewidmet gewesen. Hinzuzufügen bleibt, daß im alkoholischen Gallenextrakt sich keine einzige Substanz findet, die ein entsprechendes Verhalten wie die gekuppelten Gallensäuren aufweist und hydrolytisch abspaltbaren Aminostickstoff besitzt. Von N-haltigen Substanzen kommen in der Galle noch Harnsäure, Harnstoff und Lezithin vor. Von diesen reagiert die erstere im van Slykeschen Verfahren überhaupt nicht. Der Harnstoffgehalt der Galle beträgt nach Marschall und Davis durchschnittlich 0,03%, und da nur 3% seines Stickstoffs in 5 Minuten im van Slykeschen Apparat frei werden kann, so kann auch diese Fehlerquelle außer acht gelassen werden, um so mehr, als der freiwerdende N nur den Wert des freien Amino-N vor der Hydrolyse beeinflussen würde, der sowieso als Korrektur in Abrechnung kommt. Die Cholingruppe des Lezithins interferiert gleichfalls nicht bei der gasometrischen Be-

stimmung der Gallensäuren, da Lezithin bei der Alkalihydrolyse Trimethylamin und Glykokoll gibt und Trimethylamin nicht mit salpetriger Säure in Reaktion tritt.

Im einzelnen gestaltet sich dann die Methode zur quantitativen Bestimmung der Gallensäuren, vorläufig noch angewandt nur auf menschliche Duodenalgalle folgendermaßen:

30—40 ccm Duodenalgalle und mehr, bei Blasengalle auch weniger, werden mit der 10fachen Menge absoluten Alkohols gefällt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur extrahiert. Nach Filtration wird das muzinhaltige Präzipitat mehrfach mit heißem Alkohol ausgezogen und die Waschportion mit dem Hauptfiltrat vereinigt. Hierauf Einengung des alkoholischen Gallenextraktes, Abdampfen des Alkohols auf dem Wasserbade. Hierauf wird der Rückstand mit einer genau gemessenen Wassermenge aufgenommen, die in unseren Versuchen gewöhnlich derartig bemessen war, daß 1 ccm des in Wasser aufgenommenen Extraktes in der Regel 2—4 ccm der Ausgangsgalle und mehr entsprach. Mindestens 1 ccm des Extraktes wird zur Bestimmung des freien Amino-N nach van Slyke verwandt. Eine andere Portion von mehreren Kubikzentimetern des in Wasser aufgenommenen Gallenextraktes wird mit gleichen Mengen von 16%iger NaOH 6 Stunden im kochenden Wasserbad hydrolysiert und hierauf entsprechend mit Wasser aufgefüllt. Mindestens 2 ccm der hydrolysierten Portion, die also mindestens 4 ccm Ausgangsgalle entspricht, werden zur Bestimmung des Gesamtamino-N benutzt, der sich aus dem Amino-N der freien und der an die Gallensäuren gekuppelten, hydrolytisch abgespaltenen Aminosäuren zusammensetzt. Die Differenz zwischen Gesamtamino-N und freiem Amino-N entspricht dem Amino-N der Gallensäuren.

Die S-Bestimmung wurde stets in mindestens 5—10 ccm Ausgangsgalle entsprechenden Extraktmengen vorgenommen nach dem Verfahren von Asboth-Düring. Es ist nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß die zur Schmelze verwendeten Reagenzien Na_2CO_3, K_2CO_3 und Na_2O_2 auf ihre S-Freiheit zu kontrollieren sind. Der aus dem gewogenen $BaSO_4$ sich ergebende Schwefel wird auf den dem Taurin entsprechenden Amino-N umgerechnet und der gefundene Wert von dem Amino-N der Gallensäuren in Abzug gebracht. Der Rest des so gefundenen Amino-N entspricht dem an die Gallensäuren gebundenen Glykokoll-N. Zur Berechnung der Glykocholsäure wird entsprechend ihrem Molekulargewicht der Glykokoll-N mit 33,12 und in analoger Weise zur Berechnung der Taucholsäure der Taurin-N mit 36,69 multipliziert. Um die Genauig-

keit der Methode zu demonstrieren, wurde der folgende Versuch ausgeführt:

Tabelle 5.

Läßt sich bei Zusatz zu Galle Glykocholsäure quantitativ wiedergewinnen?

Vorgelegt: A. 2 ccm Leichengalle. Druck 730. Temperatur 14°.
B. 2 ccm Leichengalle + 32,456 mg Glykocholsäure.

A. In 2 ccm Leichengalle (hydrolysiert) 1,44996 mg Aminostickstoff.
B. In 2 ccm Leichengalle + Glykocholsäure (hydrolysiert) 2,42784 mg Aminostickstoff.

2,42784
— 1,44996

0,97788 NH_2-Stickstoff · 33,12 = 32,388 mg Glykocholsäure.

Bei Zusatz von Glykocholsäure zu Galle läßt sich die Glykocholsäure quantitativ wiedergewinnen.

Es geht somit aus diesem Versuche hervor, daß sich Glykocholsäure, der Leichengalle zugesetzt, quantitativ mit Hilfe der geschilderten Methode wiederfinden läßt.

Die folgenden Beispiele von lebergesunden Menschen mögen die mit der Methode gewonnenen Ergebnisse über den Gallensäurengehalt in der Duodenalgalle kurz veranschaulichen. Sie sind ein Ausschnitt aus einer größeren Reihe von systematischen Untersuchungen über die Gallensäurenausscheidung der menschlichen Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Über diese Befunde wird zusammenhängend in einer der späteren Mitteilungen ausführlicher berichtet werden. Hier genügt es, festzustellen, daß die von uns gefundenen Zahlen und prozentualen Verhältnisse befriedigend mit den in der Literatur niedergelegten, durch komplizierte Methoden an großen Analysenmengen gewonnenen Werten übereinstimmen. So enthält z. B. nach den Analysen von Tigerstedt menschliche

	Taurocholat in %	Glykocholat in %
Blasengalle	0,9 —1,9	2,1 —4,9
Lebergalle	0,05—0,3	0,2 —1,6
Duodenalgalle (Beispiele aus eigenen Ergebnissen)	0,13—0,26	0,16—0,68

Wir geben in den folgenden Tabellen 6 und 7 Beispiele für den methodischen Ablauf des Verfahrens und die damit erzielten Ergebnisse wieder.

Tabelle 6.

Duodenalgalle Weiß. Ischias. Bilirubin: 7,5 Einheiten in 0,5 ccm Galle. Cholesterin: 0,06 %.

40 ccm Galle, mit 400 ccm Alcohol abs. gefällt, nach 24 Stunden Zimmertemperatur filtriert. Koagulat mit heißem Alkohol mehrfach extrahiert und Extrakt mit dem alkoholischen Filtrat vereinigt. Hierauf wird das alkoholische Filtrat auf 50 ccm im Vakuum eingeengt. 30 ccm des alkoholischen Extraktes werden auf dem Wasserbade verdampft, mit Wasser auf 6 ccm aufgefüllt. 3 ccm mit 3 ccm 16 %igem NaOH 6 Stunden im kochenden Wasserbade hydrolysiert. Von jeder Portion Doppelbestimmungen:

a) mit je 1 ccm der unhydrolysierten Portion,
b) » » 2 » » hydrolysierten »

Für S-Bestimmung 20 ccm alk. Extrakt = 16 ccm Galle. 1 ccm der unhydrolysierten bzw. 2 ccm der hydrolysierten Portion entsprechen 4 ccm Duodenalgalle.

Hydrolysiert (4 ccm) = 1,2342 mg Amino-N,
Unhydrolysiert (4 ») = 0,2131 » »

In 10 ccm Galle

Hydrolysiert: 3,0855 mg Amino-N,
Unhydrolysiert: 0,5329 » »

Gallensäure-Amino-N: 2,5526 mg Amino-N.
Taurin-Amino-N: 0,4754 (vgl. S-Bestimmung).

Glykokoll-N: 2,0772 mg.
Glykocholsäure: 2,0772 · 33,12 = 68,790 mg } in 10 ccm Duodenalgalle.
Taurocholsäure: 0,4754 · 36,69 = 17,642 » }

S-Bestimmung in 20 ccm alk. Extrakt = 16 ccm Duodenalgalle.
$BaSO_4$ = 12,7 mg.

In 16 ccm Galle 1,7407 mg S,
» 10 » » 1,088 » ».

In 10 ccm Galle:

Taurin-Amino-N = 1,088 · 0,437 = 0,4754 mg.

Tabelle 7.

Duodenalgalle Hensel. Gährungsdyspepsie. Bilirubin: 5 Einheiten in 0,5 ccm Galle.

In 10 ccm Galle

Hydrolysiert: 2,0467 mg,
Unhydrolysiert: 1,0188 » .

Gallensäure-Amino-N: 1,0279 mg,
Taurin-Amino-N: 0,5287 » (entsprechend dem S-Wert).

Glykokoll-N: 0,4992 mg.
Glykocholsäure: 0,4992 · 33,12 = 16,524 mg } in 10 ccm Galle
Taurocholsäure: 0,5287 · 36,69 = 19,398 » }

In der folgenden Tabelle 8 sind einige unserer Befunde in der normalen menschlichen Duodenalgalle kurz zusammengefaßt.

Tabelle 8.

Krankheit	In 10 ccm Duodenalgalle sind enthalten:								
	Bilirubineinheiten	Amino-N vor der Hydrolyse mg	Amino-N nach der Hydrolyse mg	Amino-N der Gallensäuren mg	Taurinschwefel mg	Taurin-Amino-N mg	Glykochol-Amino-N mg	Taurocholsäure mg	Glykocholsäure mg
Vor 5 Jahren Milzexstirpation wegen traumatischer Milzruptur. .	95	2,1242	4,6272	2,5030	1,649	0,7211	1,7819	26,457	59,0198
Gährungs-Dyspepsie . . .	100	1,0188	2,0467	1,0279	1,2082	0,5287	0,4992	19,398	16,524
Achylia gastrica, Spitzenaffektion . .	120	0,4503	1,3558	0,9055	0,782	0,3417	0,5638	13,537	18,673
Ischias	150	0,5329	3,0855	2,5526	1,0879	0,4754	2,0772	17,642	68,790

Es geht hieraus hervor, daß gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Bilirubin- und Gallensäurenausscheidung anscheinend nicht bestehen, und daß auch die Glykocholsäure- und Taurocholsäureausscheidung in ihren gegenseitigen prozentualen Mengenverhältnissen gewissen Schwankungen unterliegen kann.

Die Abhängigkeit der Gallensäurenausscheidung von der Art und Intensität der physiologischen und pathologischen Stoffwechselvorgänge beim Menschen wird Gegenstand weiterer Mitteilungen sein, ebenso die Frage der Anwendbarkeit der Methode zur quantitativen Bestimmung der Gallensäuren im Blut und Harn.

Zusammenfassung.

1. Es wird im vorangehenden eine Methode beschrieben, die mittels der gasometrischen Methode nach van Slyke in Verbindung mit der Bestimmung des Gesamtschwefels in der mit Alkohol enteiweißten Galle eine annähernd quantitative Bestimmung der Gallensäuren in toto und der Glykocholsäure und Taurocholsäure im einzelnen in der menschlichen Duodenalgalle befriedigend genau ermöglicht. Sie beruht darauf, daß Taurocholsäure und Glykocholsäure durch

Hydrolyse mit Natronlauge gespalten werden, und daß der frei gewordene Taurin- und Glykokoll-N gasometrisch nach van Slyke bestimmt wird. Der Taurin-N wird durch Bestimmung des Taurinschwefels im alkoholischen Gallenextrakt berechnet; nach Abzug desselben vom Amino-N der Gallensäuren erhält man den der Glykocholsäure entsprechenden Amino-N.

2. Zwischen Bilirubin- und Gallensäurenausscheidung durch die menschliche Leber bestehen nach den bisherigen Ergebnissen anscheinend keine gesetzmäßigen Beziehungen.

3. Die Glykocholsäure- und Taurocholsäureausscheidung durch die menschliche Leber unterliegt bereits in der Norm in ihren gegenseitigen prozentualen Mengenverhältnissen gewissen Schwankungen, über die Weiteres berichtet werden wird.

Literatur.

Bang, zit. nach Hammarsten, S. 246. — Beth, Wiener Arch. f. innere Med. 1921, Bd. 2, S. 565. — v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4, S. 192. — Borchardt, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 20. — Chabrol und Bénard, Kongreßzentralbl. 1922, Bd. 21, S. 322. — Croftan, Amer. Journ. Med. Soc. 1902, Bd. 123, S. 150. — Eppinger, Die hepatolienalen Erkrankungen. — Foster und Hooper, Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 354. — Goodmann, Hofmeisters Beiträge 1907, Bd. 9, S. 91. — Hammarsten, Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden 1922. Chemische Methoden, Abt. 1, Teil 6, Hft. 1, S. 211. — Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. phys. Chem. 1881, Bd. 5, S. 1. — Derselbe, Handb. d. chem. Analyse 1909, S. 706. — Huppert, Arch. f. Heilkunde 1864, Bd. 5, S. 236. — Inouye und Ito, Zeitschr. f. phys. Chem. 1908, Bd. 57, S. 313. — Joel, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 119, S. 93. — Jolles, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 57, S. 30. — Kunkel, Pflügers Archiv Bd. 14, S. 344. — Lepehne, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 41. — Long und Gephart, Amer. Chem. Soc. 1908, Bd. 30, S. 1312. — Müller, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 36. — Neukomm, Du Bois Reymonds, Arch. f. Phys. 1860, S. 364 bis 386. — Retzlaff, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 811. — Röhmann, Biochemie 1908, Berlin, Springer. — Schade, Kongreß f. innere Med. 1922. — Spiro, Arch. f. Physiologie 1880, Suppl.-Bd. 50. — Stadelmann, Der Ikterus. Stuttgart 1891. — Derselbe, Zeitschr. f. Biologie. Festschr. f. Kühne 1896, S 1. — Udransky, Zeitschr. f. phys. Chemie 1888, Bd. 12, S. 353. — Wieland und Sorge, Ebenda Bd. 97, S. 1. — Wieland und Weyland, Ebenda 1920, Bd. 110, S. 123.

XXII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Quantitative Untersuchungen über die Wirkung homologer quartärer aliphatischer Ammoniumbasen[1]).

Von

Dr. Fritz Külz.

(Mit 9 Kurven.)

(Eingegangen am 15. II. 1923.)

Die von Brown und Fraser 1869 entdeckte Tatsache, daß die verschiedensten tertiären Amine mit beliebigen pharmakologischen Eigenschaften durch Übergang in quartäre Ammoniumbasen kurareartige Wirksamkeit erlangen, ist immer wieder ins Feld geführt, um auf die nahen Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung hinzuweisen. Tatsächlich scheint es sich hier um ein allgemeingültiges Gesetz zu handeln. Zwar sind einige quartäre Ammoniumbasen bekannt, die keine Kurarewirkung entfalten (quartäre Papaverinbasen-Pohl, Pilzmuskarin-Schmiedeberg). Aber es dürfte sich in diesen Fällen um scheinbare Ausnahmen handeln. Die Papaverinbasen — und ebenso verhalten sich einige quartäre Farbbasen, denen Kurarewirkung fehlt — gehören zu den umlagerungsfähigen Pseudoammoniumbasen, die in tautomerer tertiärer Form reagieren können (Fühner 3). Ob dem Pilzmuskarin wirklich Kurarewirkung abgeht oder ob sie nur hinter den sonstigen Wirkungen sehr zurücktritt, ist noch nicht untersucht, worauf Schmiedeberg selbst aufmerksam gemacht hat. Man durfte also hoffen, durch das Studium der quartären Verbindungen einen tieferen Einblick in die Zusammenhänge der pharmakologischen Wirkung zu erhalten, zumal sich herausstellte, daß nicht nur die basischen Derivate des fünfwertigen Stickstoffs, sondern auch die entsprechenden Verbindungen der Elemente Phosphor, Arsen, Antimon aus derselben

1) Die Arbeit wurde von der med. Fakultät der Universität Leipzig als Habilitationsschrift angenommen. Sie war im Juli 1922 abgeschlossen.

Gruppe des periodischen Systems die gleiche spezifische Wirkung haben, ja daß weiter auch die analog gebauten Thionium und Jodoniumbasen die Nervenenden lähmen.

Wenn auch so für eine Klasse von Körpern mit bestimmten chemischem Bau eine qualitativ gleichmäßige Reaktion gefunden war, so zeigten sich doch in quantitativer Beziehung selbst bei so einfach gebauten Verbindungen, wie den Tetraalkylammoniumsalzen so große Unterschiede, daß sie bei der nahen chemischen und physikalischen Verwandtschaft der Homologen ganz unverständlich erscheinen mußten. Daß es sich dabei um recht große Differenzen handelt, zeigt am besten folgende Tabelle, die einer Arbeit von Boehm entnommen ist und die durch einige Werte aus der Dissertation von Peiser ergänzt wurde. Die Versuche sind am isolierten Nervmuskelpräparat angestellt; es sind die Grenzwerte aufgeführt, mit denen eine volle Kurarewirkung nicht mehr zu erzielen war.

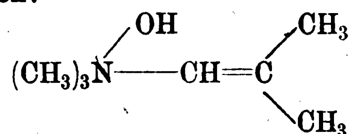
Tetramethyl-Ammonium-Chlorid . .	0,005 %
Trimethyl-Äthyl-Ammonium-Chlorid	0,015 »
Tetraäthyl-Ammonium-Chlorid . . .	0,125 »
Neurin-Chlorid	0,012 »
Cholin-Chlorid	0,35 »
Trimetyl-Valeryl-Ammonium-Chlorid	0,001 »
Tetrapropyl-Ammonium-Jodid . . .	0,02 »

So nahe verwandte Verbindungen wie Tetramethyl- und Tetraäthyl-Ammonium-Chlorid differieren also um das 25 fache. Einführung eines höheren Alkyls führt bald zur Verstärkung der Wirkung (Valearin, Neurin, Tetrapropyl- gegenüber Tetraäthyl-Ammonium-Chlorid), bald zur Abschwächung (Trimethyl-Äthyl-, Tetraäthyl-, Tetrapropyl- gegenüber Tetraäthyl-Ammonium-Chlorid). Aus den Ergebnissen anderer Autoren, die zahlreiche quartäre Basen nur schätzungsweise verglichen, ergibt sich dasselbe verworrene Bild.

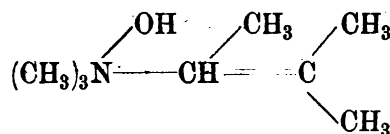
Noch undurchsichtiger werden die Verhältnisse, wenn man Verbindungen mit komplizierter gebauten Seitenketten mit in die Betrachtung zieht und auch die sonstigen pharmakologischen Wirkungen berücksichtigt.

Es würde zu weit führen, hier alle Arbeiten auf diesem Gebiet zu referieren, zumal die angewandte Methodik oft keine rechte Wertung der Resultate zuläßt. Das gilt z. B. von allen Arbeiten, die summarisch die Toxizität an der Dosis letalis maßen, ein Verfahren, das bei Körpern, die nicht einen Angriffspunkt haben, natürlich nicht zu sicheren Schlüssen führen kann. Einen zuverlässigen Einblick in die Schwierigkeiten des Problems geben uns aber die Arbeiten,

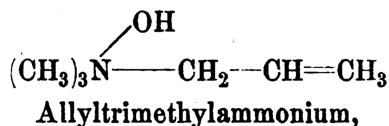
die E. Schmidt in Gemeinschaft mit H. H. Meyer unternommen hat. So ergab sich z. B. bei der Prüfung der drei folgenden Substanzen:



Isokrotyltrimethylammonium



Valearin



Allyltrimethylammonium,

daß sie zwar qualitativ gleich wirkten, quantitativ aber erhebliche Unterschiede aufwiesen, vor allem bezüglich der Kurarewirkung. Nach der lähmenden Potenz geordnet ergab sich die Reihe Valeryl, Allyl, Isokrothylbase. Das in der homologen Reihe in der Mitte stehende Isokrotyl wirkt also schwächer als das niedere homologe Allyl-Trimethyl-Ammonium, das aber seinerseits von dem höheren homologen Valearin übertroffen wird.

Hier sind nun die Verhältnisse durch Doppelbindungen und Verzweigungen der C-Kette kompliziert. Aber die Ergebnisse mit Körpern einfacheren Baues geben kein klareres Bild. Als Beispiel führe ich an: die von Schmidt und Meyer untersuchten Verbindungen



Isomuskarin



Homoisomuskarin,

während Isomuskarin mäßig stark auf Frösche einwirkt, ähnlich dem künstlichen Muskarin »kann das Homo-Iso-Muskarin geradezu als ungiftig bezeichnet werden, da es in Mengen von 0,05—0,08 g bei Fröschen und Mäusen ganz ohne erkennbare Wirkung bleibt und ebenso die entsprechenden Dosen bei Kaninchen«. Es mußte sich also den beiden Forschern die Vorstellung bilden, daß die Verlängerung der Seitenkette eine Abschwächung der pharmakologischen Wirksamkeit herbeiführt. Ihre Vermutung, daß das niederste homologe Formocholin, das von ihnen nicht geprüft wurde, am stärksten wirken müsse, bestätigte Hunt und Taveau, die es neunmal toxischer fanden als Cholin und ebenso von stärkerer Wirkung auf den Blutdruck.

War somit, wie es schien, eine Gesetzmäßigkeit gefunden, so war es um so überraschender, für die beiden oben zitierten Autoren, daß die Äthyl-Äther des Cholins und Formocholins sich ganz anders

verhielten. Das wenig giftige Cholin war durch die Ätherbildung zu einer stark wirksamen Substanz geworden, die Wirkung des Formocholinäthers schien »ein wenig zwar, aber jedenfalls nicht sehr merklich, stärker zu sein als die des Cholinäthers« (M). »Es hat somit die indirekte Verlängerung der Seitenkette durch die Bildung einer Ätoxylgruppe OC_2H_5 das Gegenteil von dem bewirkt, was bei direkter, unmittelbar am Kohlenstoff erfolgter Verlängerung wiederholt beobachtet war« (Sch.).

Neuere Untersuchungen an weiteren Gliedern der Cholinreihe, die die Blutdruckwirkung als Maßstab nahmen, haben aber die Regel, daß bei Kettenverlängerung die Wirkung abgeschwächt wird, nicht überall bestätigt. So wirkt nach Berlin zwar Homocholin erheblich stärker als Cholin (vgl. dagegen Hunt und Taveau), Oxyamyl-Trimethyl-Ammonium erfährt dagegen nur eine geringe Verstärkung in der blutdrucksenkenden Wirkung.

Auch die umfassende Arbeit von Hunt und Taveau, die etwa 80 Homologe des Cholins untersuchten, hat zwar die Kenntnis dieses Körpers und seiner Derivate sehr erweitert, aber keine allgemeineren Gesetzmäßigkeiten zutage gefördert. Das mag zwei Gründe haben. Einmal haben die Autoren zwar das Cholin und auch die entsprechenden Triäthyl-, Tripropyl- und Triisoamylverbindungen in der denkbar mannigfachsten Weise durch Substitution verändert, aber sie haben merkwürdigerweise nie eine längere Seitenkette als Propyl eingeführt. Dann ist aber auch der Indikator, den sie für die Wirksamkeit verwandten, der Blutdruck, eine sehr komplexe Größe und gerade für die Beurteilung von Cholinderivaten wenig geeignet. Hat es doch einer längeren Diskussion bedurft, ehe man sich über die Wirkung des Cholins auf den Blutdruck geeinigt hatte (Abderhalden, Müller—Popielski) und ist doch sogar ein so wirksamer Körper wie Tetraäthyl-Ammonium-Chlorid an der gleichen Tierart (Katze) unter gleichen Bedingungen bald im Sinne einer Blutdrucksteigerung, bald einer Senkung wirksam (Burn und Dale, Marshall). Die Ergebnisse von Hunt und Taveau lassen sich etwa dahin formulieren, daß nur die Körper wirken, in denen der Komplex des Cholins $HO—N—(CH_3)_3—CH_2—CH_2O—$ enthalten ist. Alle Änderungen an diesem Kern setzen die Blutdruckwirkung herab, steigern aber die Toxizität. Daraus muß man schließen, daß an verschiedenen Angriffspunkten die Wirkungsintensität der einzelnen Homologen verschieden ist.

Nun sind ja Blutdruck und Toxizität sehr zusammengesetzte Größen, in denen sich die Wirkungen an mehreren Angriffspunkten

summieren oder überdecken können. Doch das Bild wird nicht klarer, wenn wir einfachere biologische Indikatoren verwenden, z. B. das Froschherz, über dessen Innervation mehr Klarheit besteht als über die des Blutdrucks. In ihrer Wirkung auf den Herzhemmungsapparat ordnen sich die einzelnen Basen noch weniger einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit unter. Wie der Prototyp der parasympathisch reizenden Gifte, das Pilzmuskarin, vermutlich eine quartäre Ammoniumbase ist, so wirken einige quartäre Basen schon in kleinsten Konzentrationen im Sinne einer Herzhemmung. Hierher gehören unter anderem Tetramethyl-Ammonium, Trimethylisoamyl-Ammonium, Trimethyl-Äthyl-Ammonium, Neurin, künstliches Muskarin und vor allem Valearin. Tetraäthyl-Ammonium, Tetrapropyl-Ammonium, Trimethylhexyl-Ammonium (Jordan unter Schmiedeberg), um nur die einfachsten zu nennen, sind ohne Wirkung. Beim Allyl-Homocholin schließlich hat Pohl eine vaguslähmende, also atropinartige Wirkung festgestellt und Ähnliches hat Schüller am Froschrektum mit Tetraäthyl-Ammonium beobachtet, das die Aufhebung der Valearinerregung »fast so prompt wie durch Atropin« bewirkt.

Diese kurze Zusammenstellung, die nur einen Teil der an den einfachsten Vertretern der Tetraalkyl-Ammoniumverbindungen gewonnenen Beobachtungen wiedergibt, zeigt zur Genüge, daß irgendeine gesetzmäßige Abhängigkeit der Wirkung der Basen von ihrem chemischen Bau nicht zu erkennen ist, ja daß hinsichtlich der Vaguswirkung[1]) auch qualitative Unterschiede vorliegen. Wenn wir von letzterer vorläufig absehen und uns nur auf die Kurarewirkung beschränken, so wäre es höchst merkwürdig, wenn Körper von solcher Ähnlichkeit der chemischen und physikalischen Eigenschaften, vor allem aber auch von qualitativ gleicher pharmakologischer Wirkung nicht auch quantitativ in irgendwelcher Beziehung zueinander stehen sollten.

Eine so einfache Gesetzmäßigkeit wie die von Fühner (2) bei der homologen Reihe der Alkohole gefundene, bei der das folgende Glied immer dreimal wirksamer ist als das vorhergehende, war nach dem bisher Bekannten nicht zu erwarten. Aber in homologen Reihen ändern sich ja die physikalischen Eigenschaften auch oft in sonderbarer Weise. Es sei nur an die oszillierende Reihe der Schmelzpunkte der geraden und ungeraden Glieder der normalen Paraaffine,

1) Wenn hier und in folgendem von »Vagus«wirkungen geredet wird, geschieht es der Kürze wegen, ohne daß damit über Wirkungsort und -art eine Aussage gemacht sein soll.

der Glykole und der normalen zweibasischen Fettsäuren erinnert. — Irgendeine Beziehung war aber beinahe mit Sicherheit zu erwarten.

Eine Gesetzmäßigkeit in der Reihe der quartären Basen würde insofern ein besonderes Interesse beanspruchen, als wir es hier mit Elektrolyten von der Stärke der Natron- oder Kalilauge zu tun haben. Es wäre also vielleicht die Möglichkeit gegeben, vom Studium dieser künstlichen organischen Elektrolyte aus, dem Verständnis der Wirkungen der anorganischen Elektrolyte näher zu kommen. Dale hat ja bereits die Elektrolytnatur der quartären Basen herangezogen und hat, wenn auch zu Unrecht, um den Gegensatz zwischen Tetramethyl-Ammonium und Tetraäthyl-Ammonium zu erklären, auf das ähnliche gegensätzliche Verhältnis zwischen Natrium und Kalium hingewiesen.

Auch vom allgemein-pharmakologischen Standpunkt aus schien mir daher die Körperklasse der quartären Ammoniumbasen besonders interessant und eine genauere Bearbeitung gerechtfertigt. Ich stellte mir also die Fragen:

1. Läßt sich innerhalb der Homologenreihe eine gesetzmäßige Abhängigkeit zwischen Konstitution und Wirkung feststellen?

2. Gilt diese Gesetzmäßigkeit dann auch für alle Angriffsorte der Körper, oder wirken sie an verschiedenen Stellen nach verschiedenem Typus?

Da man nach den bisherigen Versuchen auf ziemlich komplizierte Verhältnisse gefaßt sein mußte, so mußte man eine Homologenreihe von möglichster Einfachheit wählen, um alle sekundären Komplikationen zu vermeiden. Ich wählte die einfachste mögliche, die der Tetra-n-Alkyl-Ammoniumverbindungen. Sonderbarerweise sind zwar alle möglichen Körper mit komplizierten Seitenketten untersucht, die normalen Tetraalkyl-Ammoniumsalze nur in wenigen Vertretern. In der nebenstehenden Tabelle ist summarisch zusammengestellt, was bisher bekannt ist.

Überblicken wir diese Zusammenstellung, so fällt zweierlei auf:

1. die Trimethylalkyl-Ammoniumverbindungen wirken stärker kurareartig als die Tetraäthyl- und Tetrapropylsalze;

2. nur die Trimethyl-Ammoniumsalze haben Vagus- (und wie es scheint auch Kontraktur-)Wirkung mit einziger Ausnahme des Trimethylhexyl-Ammoniums.

Es scheint also, als ob der Trimethylgruppe eine besondere Bedeutung zukäme. Das ist an sich nichts besonderes, denn es ist ja eine häufig beobachtete Erscheinung, daß das erste Glied einer Homologenreihe sich von den höheren Homologen merklich unter-

scheidet. Es war demnach notwendig, sich nicht auf die Trimethylalkylreihe zu beschränken, sondern mindestens noch eine höhere — ich wählte die Triäthylalkylreihe — zu untersuchen.

	Wirkung auf		
	indirekte Erregbarkeit[1]	Herzhemmung	Muskeltonus
Tetramethylammonium	0,5 mg[2], 1 mg[5]	stark	stark[7]
Trimethyläthylammonium	schwächer als TM	vorhanden	vorhanden[7]
Trimethylisoamylammonium	unter 1 mg[4]	Stillstand 1 mg[4]	—
Trimethylhexylammonium	» 1 »[4]	keine	—
Trimethylvinylammonium	etwa 1 mg[8]	vorhanden	vorhanden[7]
Trimethylvalerylammonium	0,01—0,02 mg[3][4]	Stillstand 0,05 mg[3][4]	stark[7]
Tetraäthylammonium	5—10 mg[5]	keine[5]	keine[7]
Tetrapropylammonium	2—3 »[5]	»[5]	—
Tetraisoamylammonium	vorhanden	»[6]	—

Ich stellte also die folgenden Verbindungen durch Anlagerung der entsprechenden Jodalkyle am Trimethylamin und Triäthylamin dar:

Tetramethylam.	jodid	TMM[9]	Triäthylmethylam.	jodid	TÄM
Trimethyläthylam.	»	TMÄ	Tetraäthylam.	»	TÄÄ
Trimethylpropylam.	»	TMP	Triäthylpropylam.	»	TÄP
Trimethylbutylam.	»	TMB	* Triäthylbutylam.	»	TÄB
Trimethylamylam.	»	TMAm	* Triäthylamylam.	»	TÄAm
Trimethylheptylam.	»	TMHp	* Triäthyloktylam.	»	TÄO
Trimethyloktylam.	»	TMO			

1) Die Werte beziehen sich nach der Angabe der Autoren auf mittelgroße Grasfrösche. Die Werte von Peiser wurden auf 50 g-Frösche umgerechnet.

2) Santesson und Koraen, Skand. Arch. f. Phys. 1910.

3) Schmiedeberg und Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 6, S. 112.

4) Jordan, Ebenda Bd. 8, S. 30.

5) Peiser, Diss. Königsberg (unter Fühner).

6) Launoy, Arch. de phys. et path. gén. Bd. 15 (Angabe über Pankreassekretion).

7) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 58.

8) Joteyko, Arch. internat. de Pharmakodynamie Bd. 4, S. 195.

9) Im folgenden werden die einzelnen Körper mit diesen Abkürzungen aufgeführt.

Die Verbindungen der Trimethylreihe waren sämtlich bekannt, die mit * versehenen Körper der Äthylreihe waren bisher noch nicht dargestellt worden.

Soweit die Schmelzpunkte bekannt waren, wurden diese zur Prüfung der Reinheit verwendet, in den anderen Fällen wurde Halogen nach Volhard bestimmt. TÄO war möglicherweise nicht ganz rein; der Jodgehalt war etwas zu hoch (37,85 % statt 37,24 %); das Präparat war nicht krystallisiert zu erhalten, es fiel mit wenig Äther als Öl, mit viel Äther amorph aus. Es war leicht gelblich gefärbt zum Unterschied von den übrigen farblosen Derivaten, änderte aber am Licht seine Farbe nicht. Alle anderen Körper krystallisierten gut. Eine genaue Verfolgung der physikalischen Eigenschaften war mir aus Materialmangel bisher nicht möglich.

Zur Verwendung kamen die Jodide, da sie leichter zu handhaben sind als die zerfließlichen Chloride. Da die Salze in den extrem verdünnten Lösungen vollständig dissoziiert, und Chlorionen in der Ringerlösung immer in großem Überschuß vorhanden sind, so war ein Einfluß des Jods nicht zu erwarten; Kontrollversuche mit Chloriden bestätigten das.

Anlage der Versuche.

Da es sich um die Feststellung quantitativer Unterschiede handelte, mußte die angewandte Methode auch quantitative Schlüsse zulassen. Aus diesem Grunde waren Bestimmungen der Dosis letalis aus den früher schon erwähnten Gründen unbrauchbar. Überhaupt mußten Versuche am ganzen Tier ausscheiden, da bei verschiedener Resorptions- oder Ausscheidungsgeschwindigkeit oder durch Konkurrenz anderer Organe bei den höheren in Äther nicht absolut unlöslichen Basen, unkontrollierbare Fehler unterlaufen konnten. Ich war also auf Versuche an isolierten Organen angewiesen.

Aus den folgenden Angaben dürfen demnach nicht irgendwelche Schlüsse auf das Vergiftungsbild am ganzen Tier gezogen werden. Es ist sehr möglich, daß da z. B. die Kurarewirkung gar nicht zustande kommt, wenn der Tod schneller durch Einwirkung auf höhere Organe eintritt. Das wird vor allem für Warmblüter gelten. Es ist ja bekannt, daß ein derartiges Verhalten seinerzeit die Verschiedenheit des natürlichen und künstlichen Muskarins übersehen ließ. Bei orientierenden Versuchen am ganzen Frosch ergaben sich mir in der Tat Unterschiede, die hier kurz erwähnt sein mögen. Sie bezogen sich vor allem auf die Erholungsfähigkeit der Frösche. Während bei den stark wirksamen höheren Homologen die eben lähmende Dosis ohne dauernden Schaden für die Tiere mehrfach überschritten

werden konnte, erwies sich bei den niederen Gliedern, vor allem TMÄ, TMP und auch TMB, schon eine Verdoppelung der »Normaldosis« als tödlich, auch wenn die Herzwirkung der Basen durch Atropin ausgeschaltet wurde.

So wurden z. B. Temporarien durch 1,0 Millimol TMP pro Kilogramm (0,229 g) noch nicht ganz gelähmt. 1,2 Millimol lähmten komplett; von 1,6 und 2,0 Millimol erholten sich Temporarien nicht mehr, sondern gingen, auch wenn Atropin (0,1 mg) vorher gegeben wurde, im Laufe von Tagen bei immer schwächer werdendem Kreislauf zugrunde. Da keine Erholung einsetzte, auch wenn sich die indirekte Muskelerregbarkeit wieder soweit hergestellt hatte, daß die Frösche in einem Zwischenstadium der Vergiftung schwache spontane Bewegungen ausführten, so geht daraus hervor, daß auch vermutlich das zentrale Nervensystem Angriffspunkte bietet, die für die niederen Homologen im Vergleich zu den Nervenendorganen relativ empfindlicher sind als für die höheren. Denn bei diesen fällt gerade die sehr schnelle und vollständige Erholung der Tiere auf. Ob es sich dabei nur um eine Folge der fördernden Wirkung auf das Herz (und wie es nach der direkten Beobachtung scheint, auch auf die Lymphherzen) handelt, von der noch später die Rede sein wird, oder ob, wie am Herzen, auch am zentralen Nervensystem Antagonismen gegenüber den niederen Homologen bestehen, kann ich noch nicht entscheiden. Für die letztere Annahme läßt sich vielleicht verwerten, daß die zentral ausgelöste Herabsetzung der Atmung durch TMM, die an Kaninchen schon nach 0,3 mg pro Kilogramm nachweisbar ist, sich auch durch 25 mg TÄÄ nicht hervorrufen läßt (Tappeiner).

Die Kurarewirkung.

Um am isolierten Muskel die Kurarewirkung quantitativ zu bestimmen, wurden die Nervmuskelpräparate (Gastrocnemius) in die betreffenden Lösungen eingelegt, eine Methode, die sich Boehm bei seinen quantitativen Untersuchungen als zuverlässig erwiesen hatte. Der Gastrocnemius ist an sich recht ungeeignet, da er durch eine dicke Aponeurose, wenigstens auf der Außenseite, vor dem Eindringen der Gifte geschützt ist. Er ist aber der einzige Muskel, der sich leicht genug mit den Nerven präparieren läßt, um in Reihenversuchen Verwendung finden zu können. Die Schälchen mit den Giftlösungen standen in der wärmeren Jahreszeit im Eisschrank und wurden 1 Stunde vor der Prüfung zur Anwärmung auf Zimmertemperatur herausgenommen. Die Versuche konnten so bis zu 8 Tagen ausgedehnt werden, so lange die Kontrollen erregbar blieben. Komplette

Kurarelähmung wurde dann angenommen, wenn der Muskel bei indirekter Reizung mit faradischen Strömen bei Rollenabstand 0 nicht mehr ansprach[1]). Eine Beziehung zwischen Konzentration der Giftlösung und zeitlichem Eintritt der Lähmung ließ sich nur in großem Umfange feststellen. Es kamen bei gleichkonzentrierten Lösungen große Schwankungen vor, auch bei gleicher Temperatur.

Die Resultate der Prüfung sind der folgenden Tabelle ohne weiteres zu entnehmen. Es war eben noch vollständige Lähmung zu erzielen durch Lösungen von:

TMM	n/5—6 000	TÄM	n/2—300
TMÄ	n/2 000	TÄÄ	n/2—300
TMP	n/700	TÄP	n/500
TMB	n/8000	TÄB	n/2 000
TMAm	n/8—10 000	TÄAm	n/4 000
TMHP	n/10 000	TÄO	n/12—15 000
TMO	n/10—12 000		

Diese Werte sind an überwinterten Grasfröschen in den Monaten März bis Mai gewonnen und sind natürlich nur Näherungswerte; es ist möglich, daß sie sich etwas, besonders für die höheren Glieder, werden erhöhen lassen.

Aus der Zusammenstellung geht folgendes hervor:

1. Es sind die Glieder der Trimethylalkylreihe im allgemeinen stärker wirksam als die der Triäthylreihe, bei den höheren Homologen erfolgt in beiden Reihen eine Annäherung.

2. In der Triäthylreihe ist vom zweiten ab gerechnet jedes Glied immer wirksamer als das vorhergehende. Nur die erste, die Methyl-

---

1) Die indirekte Erregbarkeit sinkt nicht plötzlich auf 0 ab, sondern durchläuft ein Stadium, in dem Verstärkung des Reizes noch Zuckungen auslöst. Für Kurarin gilt dasselbe. Dies Verhalten ist auffallend, wenn man in Erwägung zieht, daß das Alles-oder-Nichts-Gesetz für die Nerven gilt. Es ist also nicht ohne weiteres verständlich, daß ein übermaximaler Reiz einen größeren Erfolg haben kann als ein maximaler, ja daß selbst noch große Unterschiede im Reizerfolg verschiedener vielfach übermaximaler Reize zustande kommen können. Dafür, daß eine Vergiftung des Nerven und in deren Gefolge eine Leitung mit Dekrement nicht in Frage kommen kann, ist der exakte Beweis durch elektrophysiologische Untersuchungen Gartens gebracht, nach denen die Leitfähigkeit des Nerven durch Kurarin in keiner Weise geändert wird. Die Annahme, daß Stromschleifen den Muskel reizen, ist dadurch widerlegt, daß später bei vollständiger Lähmung auch stärkere Ströme keinen Erfolg mehr haben. Vielleicht ist die Erscheinung so zu erklären, daß es bei stärkeren Einzelschlägen zu einer rhythmischen Nervenerregung kommen kann (von Brücke), von der wir ja wissen, daß sie am kurarinisierten Muskel viel länger wirksam ist als Einzelreize.

gruppe enthaltende Verbindung, weicht von dieser Regel ab und wirkt ebenso stark wie das folgende Glied.

3. Einen viel weniger regelmäßigen Verlauf zeigt die Kurve der Trimethylalkylbasen. Merkwürdigerweise liegt hier das Minimum der Wirksamkeit beim Propylderivat.

Ich habe die Versuche mit TMÄ und TMP wiederholt mit frisch bereiteten Lösungen nachgeprüft und bin immer wieder zu demselben Resultat gekommen, daß weit außerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegt. Die schwächere Wirksamkeit des Propylderivats der Trimethylreihe scheint auch bei komplizierterem Bau der Seitenkette erhalten zu bleiben. Wenigstens fanden E. Schmidt und H. H. Meyer in den oben zitierten Versuchen das Propylderivat Homoisomuskarin $(CH_3)_3N - CH_2 - CHOH - CH_2OH$ viel weniger giftig als das Äthylderivat Isomuskarin $(CH_3)_3N - CHOH - CH_2OH$, und ebenso stellten Hunt und Taveau in Blutdruckversuchen fest, daß Homocholin vor Atropin etwa ebenso depressorisch wirkt wie Cholin, nach Atropin aber von geringerem depressorischem Effekt ist. Die Propylgruppe schwächt aber die Wirkung nur in Verbindung mit der Trimethylgruppe ab; Triäthylpropylammonium ist zweimal stärker wirksam als das vorhergehende Glied. Es ist das insofern interessant, als daraus hervorgeht, daß der pharmakologische Wert einer Seitenkette keine konstante unabänderliche Größe ist, sondern daß er schwankt je nach dem Körper, zu dem das Radikal in Beziehung tritt, und daß selbst so nahe Verwandte und einfach gebaute Radikale wie $(CH_3)_3N=$ und $(C_2H_5)_3N=$ quantitative Unterschiede in der Wirkung bedingen. Es bestätigt das wieder die Erfahrung, daß sich die Eigenschaften einer Verbindung nicht additiv errechnen lassen. Auch das Verhältnis von TMP zu TMB ist ein anderes als das von TÄP zu TÄB; dort eine Steigerung auf das 11fache, hier nur auf das 4fache. Dagegen ist bei den folgenden Gliedern die Wirkungssteigerung in der TÄ-Reihe (100%) größer als in der TM-Reihe (etwa 25%). In der TM-Reihe ist weiterhin kein erhebliches Ansteigen mehr festzustellen. Zum Unterschied der Homologenreihe der Alkohole ist also hier das Verhältnis zweier aufeinander folgender Glieder nicht konstant. Die Kurve steigt zwischen den Propyl- und Butylderivaten steil an, um später langsam ein Maximum zu erreichen.

Es ist nun bemerkenswert, daß auch in chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der homologen quartären Basen ähnliche Verhältnisse zutage treten. Wird z. B. in der Trimethylalkylreihe eine freie Base der trocknen Destillation unterworfen, so

zersetzt sie sich nach zwei Richtungen: es entsteht einmal ein gemischtes dimethyliertes Amin und Methylalkohol, daneben verläuft eine Spaltung, bei der sich ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, Wasser und Trimethylamin bilden. Das Verhältnis der beiden Spaltungen zu einander ist nun bei den einzelnen Homologen verschieden und wir können daraus Rückschlüsse auf die Haftfestigkeit der verschiedenen Alkyle ziehen. J. v. Braun gibt für die letzte der beiden Spaltungen folgende Werte an:

TMÄ	0%
TMP	5—10%
TMB	50%
TMAm	60 »
TMHx	73 »
TMHp	75 »
TMO	75 »

Auch hier findet sich der Sprung zwischen Propyl und Butyl und dann das langsame Ansteigen zum Maximum. Wir können also hieraus schließen, daß selbst nahe verwandte Alkyle den inneren Bau des Moleküls in ganz verschiedener Weise beeinflussen, wie wir es bei rein formaler Betrachtung der Konstitutionsformeln gar nicht erwarten können. Dieses Beispiel sei nur angeführt, um das pharmakologische Verhalten der Körper aus seiner scheinbaren Isoliertheit herauszuheben.

Eine größere Bedeutung, als die einer Analogie, dürfte aber eine zweite physikalische Paralelle zu den Wirkungsstärken haben: die Wasserlöslichkeit der Perchlorate. Es lösen sich nach K. A. Hoffmann, Höbold, Quoos, in 10 l Wasser von

(TMM	0,30)	Grammole	TÄM	10,9	Grammole
TMÄ	5,84	»	(TÄÄ	1,63)	»
TMP	7,67	»	TÄP	3,23	»
TMB	1,71	»			
TMAm	0,98	»			

Zu dieser Tabelle ist folgendes zu bemerken: In TMM und TÄÄ liegen durch den symetrischen Bau der Moleküle, der nach K. A. Hoffmann die Löslichkeit sehr stark beeinflußt, besondere Verhältnisse vor, die sie mit den übrigen nicht direkt vergleichbar machen. Sehen wir also von diesen beiden eingeklammerten Werten ab und schreiben die übrigen Verbindungen nach abnehmender Löslichkeit und zunehmender Wirkungsstärke in zwei Reihen nebeneinander, so ergibt sich folgendes:

	Löslichkeit	Wirkungsstärke		Löslichkeit	Wirkungsstärke
TMP	7,67	700	TÄM	10,9	2—300
TMÄ	5,84	2 000	TÄP	3,23	500
TMB	1,71	8 000			
TMAm	0,98	8—10 000			

Ganz offenbar besteht hier ein weitgehender Parallelismus. Vor allem ist zu beachten, daß auch in der Löslichkeit des Perchlorats das TMP einen Wendepunkt bedeutet, was in einer homologen Reihe immerhin auffallend ist.

Dasselbe gegensätzliche Verhalten von Wasserlöslichkeit und Wirkungsstärke findet sich auch in der TA-Reihe, wenn man aus den beiden bekannten Werten Schlüsse ziehen will. Werden aber die beiden Reihen untereinander verglichen, so zeigen sich Abweichungen. TÄP steht in der Wirksamkeit an zweiter Stelle, während es der Löslichkeit nach zwischen TMÄ und TMB rangieren müßte. Die Regel scheint also nur für die Derivate des gleichen Grundkörpers zu gelten. Sie bleibt aber da auch bei komplizierterem Bau der Seitenketten gültig, soweit man aus dem vorhandenen Material Schlüsse ziehen kann.

Die folgende kleine Tabelle ist auch der Arbeit von Hoffmann, Höbold und Quoos entnommen.

Wasserlöslichkeit

Cholinperchlorat . .	143	Grammole	in 10 l
Neurinperchlorat . .	2,70	»	» 10 »
Nitratocholinperchlorat	0,25	»	» 10 »

Die Reihenfolge der Löslichkeiten verläuft auch hier umgekehrt wie die der Wirkungsstärken, soweit sie aus den summarischen Angaben der Literatur bekannt sind. Vor allem ist die kolossale Löslichkeitsverminderung interessant, die das Cholin durch Veresterung seiner OH-Gruppe erfährt, der ja die bekannte Steigerung der Wirksamkeit entspricht.

Unsere chemischen und pharmakologischen Kenntnisse genügen vorläufig nicht, um zu entscheiden, ob in diesen Verhältnissen nur der molekulare Aufbau einen zweifachen Ausdruck findet, oder ob zwischen Wirkungsstärke und Schwerlöslichkeit direkte ursächliche Zusammenhänge bestehen.

Immerhin ist aber auch jetzt schon erlaubt zu erörtern, welche Vorstellungen wir uns auf Grund der bekannten Tatsachen über die

zugrunde liegenden chemischen und physikalischen Vorgänge machen können.

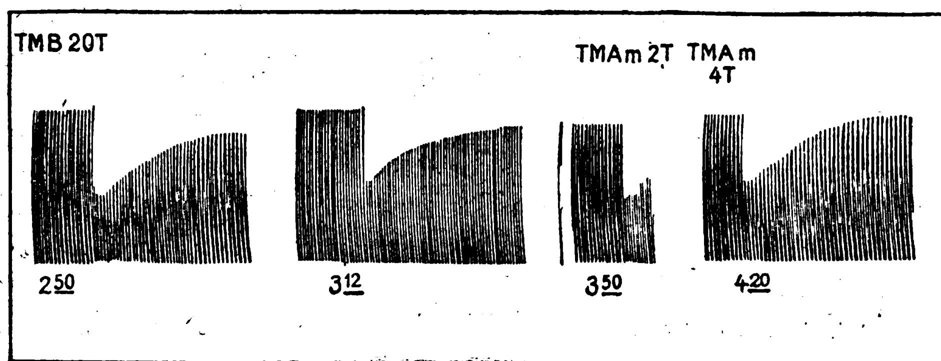
Das ganze Vergiftungsbild spricht ja dafür, daß eine Art Anreicherungsvorgang bei der Kurarewirkung vorliegen muß. Denn in verdünnten Lösungen tritt die Wirkung erst nach Tagen ein, ganz im Gegensatz zu der Wirkung der Basen auf das Herz oder die quergestreifte Muskulatur (Erregungskontraktur), die entweder sofort eintritt oder überhaupt nicht. Es ist kaum anzunehmen, daß die langsame Diffusion einen so großen Einfluß ausüben kann; Versuche an durchströmten Muskeln, die diese Fehlerquelle ausschließen, konnte ich vorläufig aus Materialmangel nicht anstellen. Man muß sich nun aber hüten, fußend auf dem reziproken Verhältnis der Wasserlöslichkeit der Perchlorate und der pharmakologischen Wirksamkeit den zugrunde liegenden Vorgang unbedingt in einem Lösungsgleichgewicht suchen zu wollen, analog etwa dem bei der Narkose mit indifferenten Narkoticis. Denn über die Löslichkeit der Chloride der Basen liegen keine Angaben vor, da sie derartig wasserlöslich sind, daß sie schon mit Spuren Wasser zerfließen. Vielleicht verläuft die Löslichkeitskurve der Chloride gerade umgekehrt wie die der Perchlorate. Ziemlich wahrscheinlich ist das für die Jodide, denn von diesen ist gerade das Propylglied auffallend schwer löslich. (Ähnlich ist das Verhältnis von Perchloraten und Jodiden von gewissen quartären Basen mit substituierten Seitenketten.) Das gegensinnige Verhalten der Löslichkeit der Perchlorate und der Wirkungsstärke kann uns also keinen Hinweis auf die Natur des zugrunde liegenden Vorganges geben. Es fragt sich nun, ob nicht überhaupt die Annahme eines Speicherungsvorganges auf Grund verschiedener Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. Am nächsten liegt der Einwand, daß so stark dissoziierte Körper nicht die Neigung haben in andere Lösungsmittel überzugehen; denn da die Menge des nicht dissoziierten Anteiles, der sich allein im organischen Lösungsmittel löst, bei weitgehender Dissoziation sehr gering ist, so ist eine Anreicherung in der nichtwässerigen Phase nicht möglich, wenn nicht besondere Komplikationen eintreten. Nun hat Walden nachgewiesen, daß die Jodide der quartären aliphatischen Ammoniumbasen sich in zahlreichen organischen Lösungsmitteln unter Bildung von Molekülaggregaten lösen, so daß schließlich die Lösungen kolloidale Eigenschaften gewinnen. Es würde demnach mit den physikalischen Gesetzen nicht in unlösbarem Widerspruch stehen, eine Anreicherung in einer nichtwässerigen Phase anzunehmen, denn es gilt jetzt nicht mehr die Gleichung $C_{\text{wässerig}} : C_{\text{org}} = \text{Konstant}$,

sondern $C_{\text{wässerig}} : \sqrt[x]{C_{\text{org}}} = K$, wobei x die Zahl der Moleküle angibt, die zu Aggregaten zusammentreten. Derartige Gleichgewichte sind noch nicht untersucht, und es bleibt deshalb abzuwarten, ob solche Überlegungen erlaubt sind, vor allem bei so extrem verdünnten Lösungen.

Wenn es demnach nicht außer dem Bereich des Möglichen liegt, daß der Anreicherungsprozeß seine Ursache in einem Lösungsvorgang hat, so ist gegen eine derartige Annahme vor allem einzuwenden, daß ein Lösungsmittel von den geforderten Eigenschaften im Organismus bisher nicht aufgefunden ist. Es ist mir deshalb wahrscheinlicher, daß der zugrunde liegende Vorgang nicht in einer »Lösung« zu suchen ist, sondern in einem andersartigen Prozeß, vielleicht in der Bildung von Anlagerungsverbindungen, zu denen gerade die quartären Basen wie viele koordinativ gesättigte Verbindungen sehr befähigt sind.

Die Wirkung auf den Herzhemmungsapparat.

Zur Bestimmung der herzhemmenden Wirkung der Homologen bediente ich mich der quantitativen Methode von Fühner. Ich konnte aber nicht den Herzstillstand als Indikator nehmen, weil die dann notwendigen hohen Konzentrationen der niederen Homologen den Herzmuskel schädigten. Vielleicht ist in einer günstigeren Jahreszeit die Bestimmung nach dem Herzstillstand, die genauere Resultate zu geben scheint, möglich. Ich suchte Konzentrationen von gleicher negativ-inotroper Wirkung auf (s. Kurve 1). Die Herzen wurden nach



Kurve 1. Zeigt das Verhältnis von TMB zur TMAm.

jeder Vergiftung ½ Stunde ausgewaschen mit Ringerlösung von der Zusammensetzung NaCl 0,6%, KCl 0,08% und $CaCl_2$ 0,02%, $NaHCO_3$

0,01 %. Nach vier bis fünf Vergiftungen war die Empfindlichkeit der Herzen meist konstant. Zur Verwendung kamen nur Eskulenten, weil der Herzvagus der Temporarien zurzeit der Untersuchung unerregbar war. Es scheinen aber keine erheblichen Unterschiede in der Reaktionsweise der beiden Froscharten zu bestehen. Vor allem scheint die Reihenfolge der Wirkungsstärke der verschiedenen Glieder dieselbe. Auch die Eskulenten waren recht wenig empfindlich — Herzstillstand bei Vagusreizung war nur selten zu bekommen — und die Arbeit wurde dadurch sehr erschwert. Es gelingt sicher bei günstigerer Jahreszeit die Werte genauer festzulegen. Meine jetzigen Werte sind nur als Näherungswerte aufzufassen. Das wichtigste ist die Reihenfolge der Wirkungsstärke.

Um gleiche negativ-inotrope Wirkung hervorzurufen, brauchte ich folgende Lösungen:

TMM	n/2—3000
TMÄ	n/20—50
TMP	n/3—600
TMB	n/20000
TMAm	n/3—4000

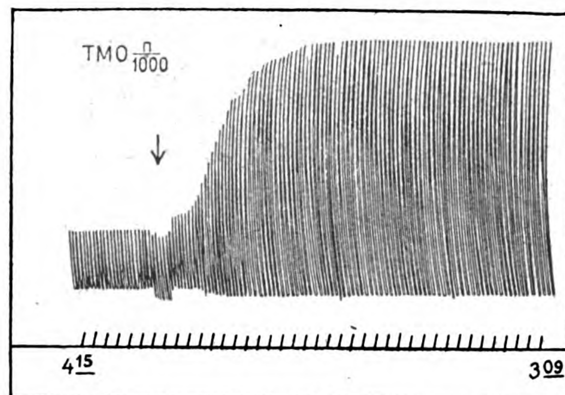
Trimethylhexyl-Ammonium konnte noch nicht geprüft werden. Nach Jordan (unter Schmiedeberg) ist es unwirksam. Ob es ganz ohne Einfluß ist, oder ob es sich in seiner Wirkung dem merkwürdigen Verhalten der folgenden Glieder anschließt, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Es zeigte sich nun, daß TMHp und TMO — und ebenso verhalten sich alle Glieder der TÄ-Reihe — in keiner Konzentration zwischen n/1000 und n/1000000 eine Muskarinwirkung hervorriefen. Die starken Lösungen führen zu einer allmählichen Abnahme der Hubhöhen, die durch Atropin nicht beeinflußbar ist, und auch durch Ringerspülungen fast nie zu beseitigen. Die weniger konzentrierten Lösungen lassen am normal schlagenden Herzen keinen Erfolg erkennen. Anders bei erschöpftem Herzen. Hier führen sie zu einer ausgesprochenen Vergrößerung der Amplituden und bringen das Herz, wenn es im halben Rhythmus schlägt, meist nach kurzer Zeit zur normalen zurück (s. Kurve 2).

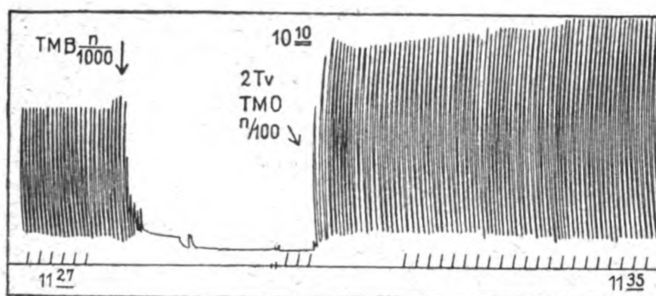
Die Vagusreizung wird unter Einwirkung der höheren Homologen unwirksam und es tritt am Frosch nur die Akzeleransreizung in Erscheinung.

Gegenüber den niederen Homologen wirken die höheren als Antagonisten und vermögen den durch sie hervorgerufenen Herzstillstand aufzuheben (s. Kurve 3).

Daß es sich dabei um eine atropinartige Wirkung handelt und nicht um eine Aufhebung durch Sympathikusreizung geht daraus



Kurve 2. Eskulentenherz, erschöpft.



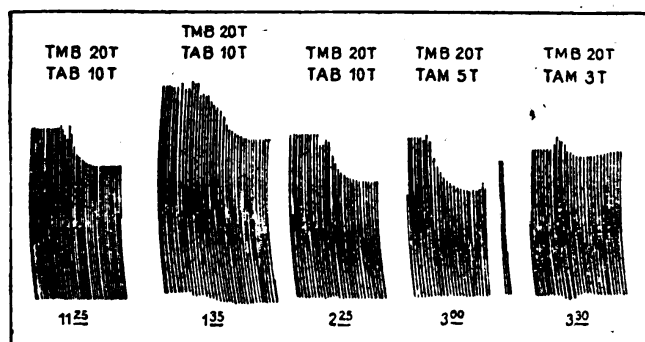
Kurve 3. Eskulentenherz. Der Stillstand durch TMB n/1000 wird durch 2 Tropfen TMO n/100 aufgehoben und die Hubhöhe über den Anfangswert gesteigert.

hervor, daß am Läwen-Trendelenburgschen Präparat die höheren Homologen keine Gefäßverengerung hervorrufen, im Gegenteil heben sie die konstriktorische Wirkung der niederen Trimethylglieder auf.

Das ist nichts prinzipiell Neues. Für Allylhomocholin hat Pohl eine »atropinartige« Wirkung festgestellt, und für Tetraäthylammonium hat sie Schüller am Froschrektum wahrscheinlich gemacht. Das Auftreten von Antagonisten innerhalb derselben Homologenreihe ist bemerkenswert mit Rücksicht auf das Vorkommen von Atropinartig wirkenden Körpern im Fliegenpilz, den Muskaridinen. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich da auch um nahe Verwandte des Muskarins handelt und es ist nicht ausgeschlossen, daß das eine aus dem andern durch Abbau im Stoffwechsel entsteht. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß die Muskaridine eine längere Seitenkette haben; sie könnten ja auch als Folge anderweiter Verände-

rungen in der Seitenkette ihre Eigenschaften ändern. Ob die Muskaridine ebenso wie das echte Muskarin keine (oder sehr geringe) Kurarewirkung haben, ist meines Wissens nicht untersucht.

Wirkt eins der höheren Homologen zusammen mit einem niederen gleichzeitig auf ein Herz ein, so resultiert, je nach dem Mengenverhältnis der beiden Antagonisten und nach ihrer Natur eine mehr oder weniger ausgesprochene negativ-inotrope Wirkung (s. Kurve 4). Das



Kurve 4. Zeigt das Verhältnis von TÄB zu TÄM.

benutzte ich, um die antagonistische Wirkung der »Atropinbasen« quantitativ zu bestimmen, in der Weise, die Fühner für die Atropinermittelung auf biologischem Wege vorgeschlagen hat. Das stößt bei den höchsten Homologen auf Schwierigkeiten, weil sie sich nur schlecht auswaschen lassen, zu häufiges Waschen aber die Herzen schädigt. Als Grundlage wählte ich, je nach der Empfindlichkeit der Herzen TMB n/20000 bis n/10000, dem TÄB in doppelter Konzentration zugemischt war. Es ergab sich dann, daß ich mit Lösungen folgender Konzentrationen eine gleiche Abschwächung der negativ-inotropen Wirkung von TMB n/20000 erhielt.

TÄM	n/4—5000
TÄÄ	n/5—6000
TÄP	n/5—6000
TÄB	n/10000
TÄAm	n/40—50000
TÄO	n/60—100000

Die Werte gelten nur in erster Annäherung, es ist möglich, daß auch durch die Jahreszeit bedingte Verschiebungen eintreten können. Außer Zweifel steht aber die Reihenfolge, die vorläufig das wichtigste ist. Die Wirksamkeit steigt also ähnlich wie bei der Kurarewirkung der Triäthylalkylbasen mit Verlängerung der Seitenkette an. Der be-

sondere Einfluß der drei Methylgruppen tritt uns bei der Wirkung auf den Herzhemmungsapparat besonders deutlich entgegen, indem es, gemessen am äußeren Erfolg, zu einer qualitativ verschiedenartigen Wirkung kommt.

Fragen wir uns nach den Angriffspunkten der lähmenden Basen, so ist von Wichtigkeit, daß sie auch, wie ja zu erwarten war, den Herzstillstand durch künstliches Muskarin aufheben. Da für dieses ein Angreifen peripher von den intrakardialen Ganglienzellen des Vagus nachgewiesen ist, so kann nicht eine nikotinähnliche Lähmung dieser Zellen die Ursache der Aufhebung des Herzstillstandes sein. Es handelt sich also im vorliegenden Falle um etwas anderes als den von Burn und Dale nachgewiesenen Antagonismus des TÄÄ gegen die Blutdruckwirkung von TMM. Diese Forscher stellten an der enthirnten und entmarkten Katze eine starke Blutdrucksteigerung durch TMM fest, während TÄÄ in 20facher Dosis nur eine eben sichtbare Wirkung hervorrief. Wurde aber TÄÄ — allerdings in sehr großer Menge — zuerst gegeben, so war eine folgende Dosis von TMM nur eben wahrnehmbar wirksam, und selbst die 10fache erreichte nicht die Hälfte der Anfangswirkung. Burn und Dale führen das auf eine nikotinähnliche Lähmung der Ganglienzellen durch TÄÄ zurück, die auch TMM als Spätwirkung zukommt. In unserem Falle muß es sich um einen peripherer angreifenden Antagonismus handeln. Die Versuche der englischen Autoren zeigen aber, daß auch an anderen Angriffsorten ein Antagonismus der höheren und niederen Homologen besteht.

Um dieses antagonistische Verhalten, das in einer homologen Reihe immerhin auffallend ist, zu erklären, lag zunächst die Annahme nahe, daß die höheren Homologen durch eine übermäßige Reizung zur Lähmung führten. Aber weder gelang es mir mit stark verdünnten Lösungen von TMHp Muskarinwirkung zu erzielen, noch mit hohen Konzentrationen von TMM einen Herzstillstand aufzuheben. Die hohen Homologen lähmen demnach in jeder Konzentration und schließen darin sich dem Atropin an (P. Schultz). Dagegen, daß die beiden Gruppen von Körpern in demselben Sinne, nur mit verschiedenem Erfolg wirken, spricht ja auch an sich schon das Resultat von Mischungen von beiden. Eine TMHp-Lähmung z. B. müßte durch TMM immer verstärkt werden, nie könnte es zu einer Aufhebung kommen, wenn die Wirkung beider Körper der Ausdruck des gleichen nur quantitativ abgestuften Vorganges wäre. Weiter ist ja auch die »Muskarin«wirkung nach oben nicht irgendwie begrenzt. Azetylcholin übertrifft TMB um das 100—1000fache. Wie und wo die entgegen-

gesetzte Wirkung zustande kommt, darüber kann ich nichts Tatsächliches sagen. Es wäre denkbar, daß beide Gruppen an demselben Substrat angreifen oder örtlich getrennt die lähmenden weiter in der Peripherie. Daß die eine nur lähmende, die andere nur erregende Eigenschaften haben, scheint mir wenig wahrscheinlich. Vielleicht ist der Erfolg, den wir beobachten, immer die Resultante zweier entgegengesetzt verlaufenden biologischer Vorgänge. Möglicherweise geben darüber Untersuchungen zu verschiedener Jahreszeit Aufschluß. Bei hoher Empfindlichkeit des Herzhemmungsapparates wäre, wenn bei den höheren Homologen wirklich noch erregende Eigenschaften vorhanden wären, eine Verschiebung des Wendepunktes denkbar, so daß man beim Hexylderivat vielleicht noch Muskarinwirkung feststellen könnte.

Voraussetzung dabei ist aber, daß der hochempfindliche Hemmungsapparat nicht auch der lähmenden Wirkung leichter zugänglich ist. Nach manchen Beobachtungen scheint das der Fall zu sein und das Verhältnis erregende: lähmender Base für gleichen Erfolg an der Herzkurve einigermaßen konstant bei hochempfindlichen und weniger empfindlichen Herzen. So genügt z. B. bei Herzen, die auf TMB n/80000 ansprachen, TÄB n/40000, um denselben Effekt an der Herzkurve hervorzurufen, den bei weniger empfindlichen Herzen (TMB n/20000) TÄB n/10000 erzielt. Statt daß also im ersten Falle die notwendige TÄB-Konzentration unverändert geblieben wäre, ist sie entsprechend der höheren »Muskarinempfindlichkeit« abgesunken. In anderen Beobachtungen gingen Erregbarkeit und Lähmbarkeit nicht parallel. Die Verhältnisse sind möglicherweise durch Synergismen mit Hormonen und Stoffwechselprodukten kompliziert und meine Beobachtungen genügen vorläufig nicht, um die eine oder die andere Annahme zu beweisen.

Versuche durch Steigerung des Kaliumgehalts der Ringerlösung die Anspruchsfähigkeit für die vermutete latente Muskarinwirkung der höheren Homologen zu steigern, hatten keinen eindeutigen Erfolg.

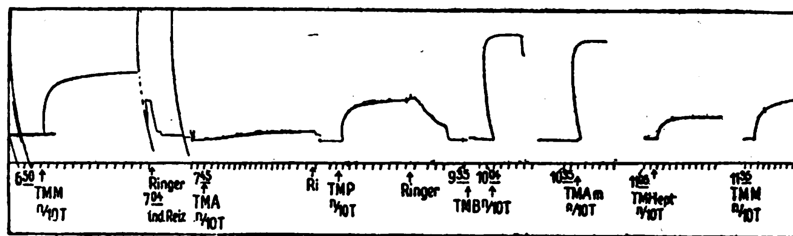
Das Wesen des Antagonismus bleibt also vorläufig unaufgeklärt. Die Muskarinwirkung ist nicht allein an die niederen Trimethylalkylbasen gebunden. Vom Äthyl- und Isoamylpyridinium wissen wir durch die Untersuchungen von Launoy, daß es auf die Pankreassekretion im Sinne einer Steigerung, also einer Vaguserregung, einwirkt. Und es werden sich sicher auch noch andere Kombinationen finden, die analog einer parasympathischen Reizung wirken. Eine Vermehrung der Methylgruppen hat keine Steigerung der Muskarinwirkung zur Folge. Hexamethyläthylen- bis -Ammoniumbromid und ebenso Hexamethyltrimethylen- bis -Ammoniumbromid schließen sich in ihrer Wirkung den höheren Homologen an. Für die entsprechende

Tetramethylenverbindung haben Heubner und Willstätter wohl Kurarewirkung, aber keine Muskarinwirkung nachweisen können. Sie wird vermutlich atropinartig wirken. Wieder ein Beweis, daß nicht den Trimethylgruppen als solchen bestimmte Eigenschaften zukommen, sondern daß das konstitutive Element maßgebend ist.

So sonderbar es erscheint, daß ein Glied einer homologen Reihe Antagonist eines anderen derselben Reihe ist, so ist es doch nicht ohne Beispiel: Das von Pohl untersuchte N-Allylnorkodein ist Antagonist des Morphins. Es wird überhaupt häufiger beobachtet, daß geringe Veränderungen des chemischen Baus eines Körpers zwar keinen Wechsel im Angriffspunkt, wohl aber im Sinne der pharmakologischen Wirkung zur Folge haben. Es sei z. B. daran erinnert, daß Oxykampfer die erregende Wirkung auf das Atemzentrum verloren hat und im Gegensatz zum Kampfer beruhigend wirkt. Bemerkenswert an unserem Beispiel ist aber, daß an anderen Organen — Nervenendorgane — die Wirkungskurve der homologen Reihe keinen Wendepunkt aufweist.

Die Kontrakturwirkung.

Am Skelettmuskel zeigen die Tetraalkylammoniumverbindungen die von Boehm zuerst beschriebene Kontrakturwirkung in verschiedener Stärke. Das Verhalten der TM-Glieder wird am besten durch die Kurve 5 illustriert, die von einem Eskulentengastrocnemius

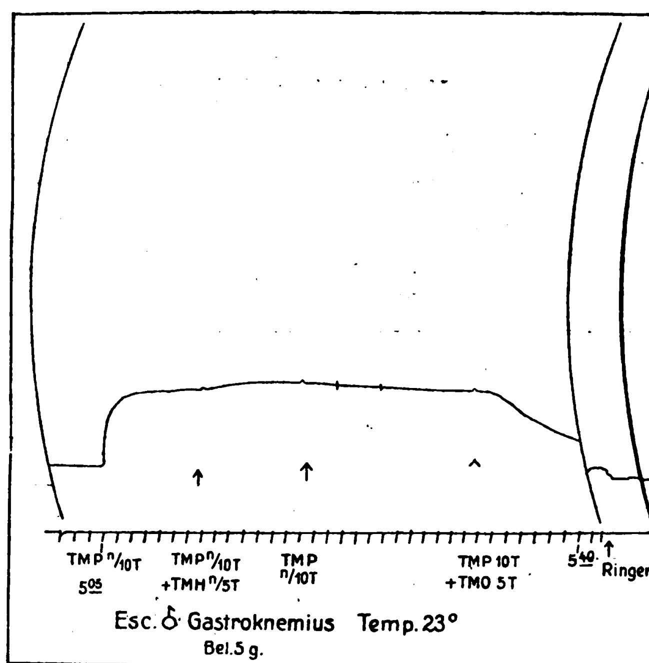


Kurve 5. Gastrocnemius. Esculenta, ♂. Bel. 5 g. Zeigt die Wirkung der TM-Reihe. Hebelvergrößerung 10fach, auf 1/3 verkleinert.

stammt, der jedesmal in n/10000 Lösungen eintauchte. Man bemerkt mit fortschreitender Verlängerung der Seitenkette zuerst eine Zunahme, dann eine Abnahme der Wirkung. Nur TMM fällt wieder aus der Reihe und steht, wie bei der Kurare- und Vaguswirkung, zwischen TMP und TMB. TMA ist in der gewählten Konzentration eben noch wirksam. Auffallenderweise ist TMAm am Muskel verhältnismäßig stärker wirksam als am Herzen und ganz abweichend verhält sich TMHp, das, wie die niederen Homologen eine Kontraktur hervorruft,

aber immer noch erheblich stärker als TMÄ, während es am Herzen sich der lähmenden Gruppe anschließt.

Das Verhalten von TMO ist nicht ganz konstant. Einige Male gelang es mir bei frisch gefangenen Fröschen eine schwache Kontraktur am Gastrocnemius mit n/1000 nachzuweisen, aber bisher nur bei Eskulenten, die nach Fühner auch für Nikotin empfindlicher sind als Temporarien. Stärker ist die Kontraktur durch TMO am Musculus rectus abdominis. Um so auffallender ist das Verhalten von TMO in Mischung mit niederen Homologen. Es wirkt hier wie die höheren Homologen der TÄ-Reihe, d. h. es setzt die Kontrakturhöhe herab oder unterdrückt sie, je nach der Konzentration, ganz. Vor der kontrakturierenden Base gegeben verhindert es die Kontraktur schon in Konzentrationen, die bei gleichzeitiger Applikation nur wenig wirksam sind. Ähnliches ist ja auch von dem Antagonistenpaar Nikotin-Kurarin bekannt. Kurve 6 zeigt die Kontraktur



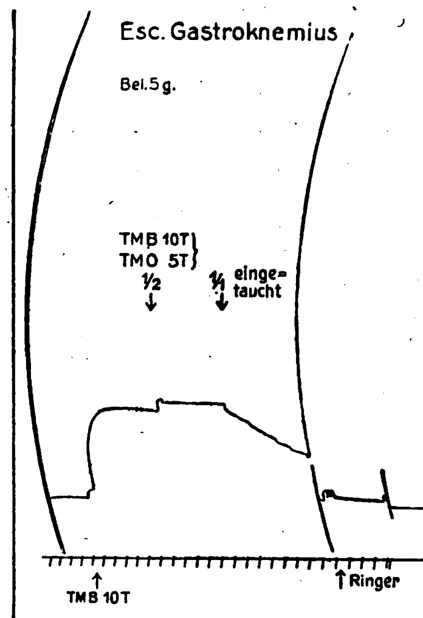
Kurve 6. TMHpt. erhöht etwas die Kontraktur durch TMP n/10000. TMO n/5000 hebt sie auf bei erhaltener indirekter Erregbarkeit.

durch TMP n/10000 an einem Gastrocnemius, die durch TMHp n/5000 noch etwas erhöht wird; TMO n/5000 bringt dagegen sofortigen Abfall, obwohl die TMP-Konzentration sich nicht geändert hat. Hervorzuheben ist vor allem, daß TMHp n/5000 und TMO n/5000 sich in ihrer Kurarewirkung kaum unterscheiden. Eine Lähmung der

Nervenendorgane ist daher nicht für das Absinken des Tonus verantwortlich zu machen, wie ja auch aus der unverminderten Zuckungshöhe bei indirekter Reizung hervorgeht.

In der TÄ-Reihe läßt TÄM in n/10000-Lösung auch den Rectus abdominis unbeeinflußt. In n/1000-Lösung macht es kräftige Kontraktur. TÄÄ n/10000 ist unwirksam, n/1000 ruft die bekannten fibrillären Zuckungen hervor, ohne den Tonus wesentlich zu erhöhen. Ebenso, aber bedeutend abgeschwächt wirkt TÄP (Kurve 6).

Die lähmende Wirkung der höheren Homologen ist ebenso wie die erregende der niederen an die Nerveneintrittsstelle gebunden. Das geht aus der Kurve 7 hervor. TMB n/10000 ruft hier eine schwache Kontraktur an einem Eskulentengastrocnemius hervor, die bei TMP n/10000 plus TMO n/5000 unverändert fortbesteht, solange der Muskel nur zur Hälfte eintaucht. Sowie die Nerveneintrittsstelle auch von der Lösung benetzt wird, sinkt der Tonus ab.



Kurve 7. Gastrocnemius. Esculenta. Bel. 5 g. Die Kontraktur durch TMB 10 bleibt durch TMO n/5000 unverändert, solange die Nerveneintrittstelle nicht benetzt wird. Dann Abfall bei unveränderter indirekter Erregbarkeit.

Die Wirkung der höheren Homologen in Mischung mit niederen geht am besten aus der Kurve 8 und 9 hervor. Die Kontrakturwirkung von TMB n/100000 am Rectus abdominis wird durch steigende TÄO- oder TÄB-Konzentrationen zunehmend aufgehoben. Die stärkere Wirkung des höheren Homologen ist ohne weiteres ersichtlich. Daß es sich um keine dauernden Schädigungen des Kontrakturvermögens handelt, bei den angewandten Konzentrationen, zeigt Kurve 8, wo nach vier vorhergehenden Vergiftungen mit TMB plus TÄB auf TMB n/100000 eine unverändert kräftige Reaktion erfolgt. Sehr sonderbar ist es nun, daß in höheren Konzentrationen die lähmenden Basen selbst Kontrakturwirkung entwickeln (Kurve 8). Es handelt sich bei der Kontraktur durch konzentrierte Lösungen aber um einen andersartigen Prozeß, vermutlich ein Analogon zu der Wirkung starker Nikotinwirkungen. Denn wenn der Muskel längere Zeit in den konzentrier-

teren Lösungen verweilt, ist diese Kontraktur zweiter Art bis zu einem gewissen Grade irreversibel. Eine Kontraktur durch TMB läßt sich auch nach sorgfältiger Ringerspülung dann nur noch ganz rudimentär hervorrufen, doch ist die elektrische Erregbarkeit auch nach stundenlanger Einwirkung nur wenig herabgesetzt. Demnach tritt die Irre-

Kurve 8. TMB n/100 000 in Mischung mit TAB n/10 000—n/250. Danach TMB n/100 000 unverändert wirksam. TAB n/500 macht allein schwache Kontraktur, die reversibel ist.

Kurve 9. Esculenta, ♂. Rectus abdominis. Herabsetzung der Kontraktur TMB n/100 000 durch steigende Kontraktionen TÄO. Kontraktur »zweiter Art« durch TMB n/100 000 + TAO n/200.

versibilität weniger schnell ein als beim Nikotin, bei dem Langley im übrigen Ähnliches beobachtet hat. Es sei auf Kurve 8 verwiesen. TMB n/500 macht bereits eine Kontraktur zweiter Art. Es ist aber, nachdem TMB n/100000 plus TÄB n/250 24 Minuten eingewirkt hat, TMB n/100000 nach längerer Ringerspülung unvermindert wirksam;

eine irreversible Schädigung ist also in dieser Zeit nicht eingetreten. Quantitative Versuche werden vielleicht erlauben, auch die Kontraktur zweiter Art noch weiter aufzuteilen und einen reversiblen und irreversiblen Anteil unterscheiden zu lassen[1]).

Vorläufig ist es mir nicht gelungen, eine quantitative Methode auszuarbeiten, um die Wirksamkeit der niederen und höheren Homologen genauer zu messen. Es gestaltet sich das sehr schwierig, weil einmal die Empfindlichkeit der gleichen Muskeln von Tier zu Tier sehr schwankt, wie das ja auch gegenüber der Nikotinvergiftung bekannt ist. Auch hier kann, wie Boehm (1) und Fühner (1) angeben, die Kontraktur vor allem bei nicht ganz frischen Muskeln ausbleiben oder wenigstens nur sehr abgeschwächt auftreten. Es war mir bisher nicht möglich mit Sicherheit die Verhältnisse zu beherrschen. Bei sehr sorgfältigem und gleichmäßigem Auswaschen gelingt es zwar gleichmäßige Kurven zu erhalten (Kurve 8), die Versuche dauern dann aber sehr lange und der Muskel stirbt in der wärmeren Jahreszeit schon ab ehe die Bestimmung vollendet ist.

Es ist eine bedauerliche Lücke, daß das Nonyl- und Dezylderivat der TM-Reihe bisher nicht untersucht werden konnte. Bei der geringen Einwirkung des TMO auf den Gastrocnemius, der kräftigen auf den Rectus abdominis, hat es viel Wahrscheinlichkeit für sich, daß TMNon am ersteren Muskel den Tonus aufheben, an letzterem ihn erhöhen wird. In der TÄ-Reihe ist dieser Umschlagspunkt nicht herauszuarbeiten, weil TÄÄ und TÄP, bei denen der Wendepunkt wahrscheinlich liegt, die bekannten fibrillären Zuckungen in höheren Konzentrationen hervorrufen, so daß schwache Kontrakturwirkungen nicht erkannt und infolgedessen nicht ausgeschlossen werden können.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Überblicken wir die an den einzelnen Organen gewonnenen Resultate, um sie miteinander zu vergleichen, so haben wir in den Trimethyl- und Triäthylalkyl-Ammoniumverbindungen zwei homologe Reihen kennen gelernt, deren Wirkungen zum Teil parallel verlaufen, zum Teil entgegengesetztes Verhalten zeigen. In beiden Reihen steigt, wenn wir von den beiden ersten TM-Gliedern absehen, mit Verlängerung der Seitenkette die kurareartige Wirksamkeit bis zu einem gewissen Maximum an. Auch die vierfach mit gleichem Alkyl substituierten Ammoniumbasen lassen dieselbe Regel erkennen, denn TPP wirkt stärker als TÄA (Peiser). Tetramethyl-Ammonium und Tri-

1) Auch Atropin ruft in Konzentrationen, die wenig höher sind als die Kontrakturlösenden (1 : 500) diese Kontraktur zweiter Art hervor.

methyläthyl-Ammonium fallen aus der Reihe heraus und bilden so ein neues Beispiel für die häufig bestätigte Regel, daß die ersten Glieder homologer Reihen sich der Gesetzmäßigkeit der folgenden nicht anschließen. Die Verhältnisse liegen also gerade umgekehrt wie man bisher annahm; nicht Tetraäthyl-Ammonium bildet die Ausnahme, sondern Tetramethyl-Ammonium. Die Annahme Dales, der den Gegensatz TMM zu TÄÄ in Analogie zu den von Kalium und Natrium setzte, findet in meinen Versuchen keine Stütze, wie auch in chemischen und physikalischen Eigenschaften der Körper, die sich ganz dem Kalium und Cäsium anschließen. Es handelt sich nicht um qualitative, sondern um quantitative Unterschiede.

Komplizierter liegen die Verhältnisse in der Wirkung auf andere Organe. Die TÄ-Reihe verhält sich zwar auch insofern am Herzen normal, als Kettenverlängerung Wirkungssteigerung zur Folge hat. Die TM-Reihe zeigt aber am Herzen einen Wendepunkt. Beide Reihen haben in ihrer Wirkung auf die Muskelkontraktur einen Umschlagspunkt. Es scheint mir nun sehr beachtenswert, daß die Wendepunkte an Herz und Muskel — und möglicherweise auch an verschiedenen Muskeln — nicht an derselben Stelle der homologen Reihe liegen. Den Körpern zwischen den beiden Wendepunkten in der TM-Reihe kommt also nicht an sich eine »lähmende« Wirkung zu, sondern je nach dem Organ äußert sich der Erfolg verschieden. Das sonderbare Verhalten erklärt sich am besten, wenn man jedem der Glieder eine erregende und eine lähmende Funktion zuschreibt. Der Beweis für diese Anschauung, der nur an einem Organ erfolgen könnte, das entweder nur einer der Wirkungen zugänglich wäre oder an dem sich die eine ausschalten ließe, konnte bisher nicht erbracht werden. Wir können also vorläufig die zweite der eingangs gestellten Fragen, ob das Wirkungsverhältnis und der Wirkungstypus der einzelnen Homologen an verschiedenen Angriffsorten derselbe ist, noch nicht beantworten. Möglicherweise bringt uns die Untersuchung der Demarkationsströme nach Straub hier weiter.

Wie dem auch sei, für die Pharmakologie der aliphatisch quartären Basen hat sich auf jeden Fall ergeben, daß die Eigenschaften innerhalb der Homologenreihe sich nicht ohne erkennbare Regel ändern. Dadurch hat die Gruppe entschieden an Einheitlichkeit gewonnen. Es stehen jetzt nicht mehr den am Herzhemmungs- und Tonusapparat des Muskels wirksamen Basen die indifferenten unvermittelt gegenüber, sondern wir können die schrittweise Abwandlung der Erregung in eine Lähmung verfolgen. Allen quartären aliphatischen Basen sind demnach die drei Angriffspunkte gemein-

sam, nur ist der Erfolg in den beiden Untergruppen verschieden. Das gilt aber mit größter Wahrscheinlichkeit auch über den Bereich der aliphatischen Basen hinaus. Die Vaguslähmung des Kurarins darf wohl als durch seine quartäre Basennatur bedingt angesehen werden; sie ist nicht eine Folge seines sonstigen molekularen Aufbaues, wie etwa seine strychninartige Wirkung auf das Rückenmark. Auch Beispiele für Vaguserregung durch nicht aliphatische Ammoniumbasen sind bekannt (Äthyl- und Amylpyridinium, Launoy). Es scheint also wahrscheinlich, daß allen quartären Ammoniumbasen außer der Kurarewirkung auf die motorischen Nervenenden eine zweite pharmakologische Eigenschaft — die Erregung oder Lähmung des Herzhemmungsapparates — gemeinsam ist. Da auch das Hexammin-kobaltichlorid den Vagus lähmt (Bock), scheint dieser Angriffspunkt auch Körpern mit Kurarewirkung zuzukommen, die nicht zu den quartären Basen gehören, aber immerhin insofern ähnlichen Bau aufweisen, als sie auch koordinativ gesättigt sind. — Bezüglich der Beeinflussung des Muskeltonus durch nicht aliphatische Basen ist es sehr bemerkenswert, daß Fühner (5) die Nikotinstarre durch Methylgrün aufheben konnte, ebenso wie durch die stark kurareartig wirkenden tertiären Basen Strychnin und Brucin.

Es ist nun natürlich verführerisch, aus der gleichen pharmakologischen Reaktion auf ein gleiches physiologisches Substrat und weiterhin auf gleiche Innervation zu schließen. E. Frank hat in der Tat aus dem Verhalten von Herzhemmungs- und Muskeltonusapparat auf gleiche parasympathische Innervation geschlossen. Es scheinen mir daher nicht genügend die Konzentrationsverhältnisse berücksichtigt, wie das auch Riesser und Neuschloß betonen, denn die lähmende Konzentration des Atropins ist am Muskel 1000fach höher als am Herzen. In unserem Falle zeigen einige Körper an beiden Organen sogar entgegengesetzte Wirkung.

Der Nachweis der gesetzmäßigen Änderung der pharmakologischen Eigenschaften innerhalb der homologen Reihe der aliphatischen Ammoniumbasen scheint mir aber auch in der Hinsicht von Bedeutung zu sein, daß damit eine Grundlage gegeben ist, um innerhalb der Reihe dem Einfluß bestimmter Änderung am Molekül auf die pharmakologische Wirksamkeit nachzugehen. Die Körper sind leicht darzustellen, ihre Wirkungen sind spezifisch und quantitativ mit einiger Genauigkeit meßbar, es bieten sich also hier bequemere Verhältnisse dar als bei vielen anderen Gruppen. Es dürften sich wohl dann bestimmte Regeln für den Zusammenhang von Konstitution und Wirkung ableiten lassen. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß diese

dann auch für andere Körperklassen Geltung haben. Das ist sogar recht unwahrscheinlich. Etwaige Regelmäßigkeiten werden im besten Falle sich auf homologe Reihen mit Alkyl-N-Bindung übertragen lassen. Es muß sich aber wenigstens herausstellen, in welchen Kategorien wir denken dürfen, und ob wir Begriffe wie »negative Gruppe«, »ungesättigter Charakter« usw. anwenden dürfen. Auf jeden Fall wird ein Vergleich verschiedener homologen Reihen lehrreich sein und uns vielleicht auch über den Wirkungsmechanismus der einzelnen Substanzen Aufschluß geben.

Welche Eigenschaften bei quartären Basen ihre spezifische pharmakologische Wirkung bedingen, und warum mit zunehmender Länge der Seitenkette ihre Wirksamkeit zunimmt, darüber läßt sich nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnis nichts Sicheres sagen. Mit größerer Bestimmtheit kann man aber die Eigenschaft nennen, die keine Rolle spielt, das ist die Lipoidlöslichkeit. Sämtliche untersuchten Körper sind in Salzform wie als freie Base in Äther und Fetten, soweit bisher bekannt, unlöslich. Das scheint mir von allgemeinerer Bedeutung. Da die homologe Reihe der einwertigen Alkohole bisher am genauesten untersucht ist (Fühner), so ist man geneigt, deren Gesetze zu verallgemeinern und überall erhöhte Wirksamkeit der höheren Homologen mit erhöhter Lipoidlöslichkeit in Verbindung zu bringen. Im vorliegenden Falle ist ein derartiger Zusammenhang unmöglich, und daß es sich um etwas anderes handelt, zeigt auch der Vergleich der Wirkungskurven. Während die Alkohole in regelmäßiger geometrischer Progression an Wirksamkeit zunehmen, zeigt der Kurvenverlauf der Basen den erwähnten ungleichmäßigen Anstieg, der sicher nicht aus den Fehlern der Methode erklärt werden kann. Homologe Reihen verschiedener Alkaloide sind zwar untersucht, aber meist nur summarisch bezüglich ihrer Toxizität, so daß Schlüsse darüber, welchem Typus sie folgen, noch nicht erlaubt sind. Da es Reihen mit fallender Wirkungsstärke gibt (Emetin, Karrer-Ellinger), so scheint eine Übertragung der an den Alkoholen gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres möglich. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob mit den beiden Typen die Möglichkeiten der Wirkungsänderungen in homologen Reihen erschöpft sind.

Die Frage, ob man fußend auf der Ätherunlöslichkeit der quartären Basen auf einen von den ätherlöslichen Alkaloiden abweichenden Wirkungsmechanismus schließen darf, scheint mir noch nicht spruchreif. Die weitgehende Ähnlichkeit zwischen Nikotin- und quartärer Basen-Wirkung und der Umstand, daß auch Curarin am zentralen Nervensystem angreift, in Dosen von derselben Größenordnung

wie die muskellähmenden (2—5fache Normaldosis, Tillie), macht die Annahme eines durchgreifenden Unterschieds schwierig. Daß die ätherunlöslichen Basen in die Zellen einzudringen vermögen, scheint mir aus folgender Beobachtung hervorzugehen.

Bekanntlich bilden die quartären Basen mit Jod sehr schwer lösliche Polyjodide. Da der Niederschlag bei einigen Basen auch noch entsteht in vielfach verdünnteren Lösungen als sie zur Nervenendwirkung notwendig sind, hatte ich gehofft, durch Behandeln vergifteter Muskeln mit Jod, den Wirkungsort der Basen mikroskopisch nachweisen zu können. Es ist mir das bisher nicht gelungen, weil die wässerige Jodlösung nicht in die Muskulatur eindrang. Ich beobachtete aber bei der Gelegenheit folgendes: Wurde ein vom Kreislauf aus vergifteter Musculus cutaneus pectoris, nachdem er zum Überfluß noch mit Ringerlösung gründlich abgespült war, mit Jodlösung behandelt, so war unter dem Mikroskop nichts von Niederschlagbildung zu erkennen; es färbten sich aber auch nicht die Muskelfasern. Nach längerer Zeit fand sich aber regelmäßig in dem Schälchen ein braunroter Niederschlag von Polyjodid. Die quartären Basen müssen also in einer zur Niederschlagbildung genügenden Menge vorhanden gewesen sein, sie müssen aus dem Muskel heraus diffundiert sein. Wir wissen ja auch durch die Untersuchungen Siebecks, daß das chemisch und physikalisch-chemisch den Ammoniumbasen nahestehende Kalium in Froschmuskeln permeieren kann, ohne irreversible Schädigungen zu hinterlassen. Auch an die Beobachtungen v. Möllendorffs sei erinnert, der innerhalb von Zellen gespeichertes Trypanblau durch minimalen Zusatz von Neutralsalzen ausflocken konnte.

Nach alledem darf man nicht ohne weiteres den quartären Basen die Fähigkeit absprechen, in die Zellen einzudringen. Ob die Basen oder vielmehr ihre Salze in der wässerigen Phase der Zellen oder einer nichtwässerigen gelöst sind, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Die Möglichkeiten, die hier denkbar sind, sind bereits bei Besprechung der Kurarewirkung erörtert.

Zusammenfassung.

Die Jodide der Trimethyl- und Triäthylalkylammoniumbasen wurden quantitativ in ihrer Wirkung auf die motorischen Nervenenden und auf den Herzhemmungsapparat untersucht.

Dabei ergab sich für die Kurarewirkung, daß die Wirkungskurven der TM- und der TÄ-Alkylreihe nicht parallel verlaufen. In der TÄ-Reihe wirken die beiden ersten Glieder etwa gleich stark,

die folgenden immer stärker mit Verlängerung der Seitenkette. In der TM-Reihe nimmt die Wirksamkeit vom Methyl- bis zum Propylglied ab. Das Butyl übertrifft das Propylderivat etwa um das 10fache an Wirksamkeit, vom vierten Glied ab nimmt die Intensität nur noch langsam zu (Hexyl-TM-Ammonium wurde noch nicht untersucht).

Reziprok der Kurve der Wirksamkeiten verläuft die der Wasserlöslichkeit der Perchlorate. Diese Regel scheint auch für Basen mit substituierten Seitenketten zu gelten.

Den Herzhemmungsapparat erregen nur die fünf ersten Glieder der TM-Reihe. Diese Muskarinwirkung, die im Butylglied am ausgeprägtesten vorhanden ist, schlägt beim Heptylderivat (vermutlich schon beim Hexylglied) in eine Lähmung um. Ebenso wirken atropinartig alle Glieder der TÄ-Reihe.

Die Kurve der Wirksamkeiten wurde annähernd bestimmt. Sie läßt in der TM-Reihe infolge des Umschlagpunktes keine Beziehung zu der der Kurarewirksamkeit erkennen. In der TÄ-Reihe verlaufen die beiden Kurven ähnlich.

Auch in der Kontrakturwirkung auf den Skelettmuskel findet sich ein Umschlagpunkt von Erregung zu Lähmung. Er liegt hier nicht zwischen dem Amyl- und Hexyl der TM-Reihe, sondern zwischen Heptyl- und Oktylderivat. Auch das erste Glied der TÄ-Reihe hat hier noch erregende Wirkung.

Literatur.

Abderhalden und Müller, Zeitschr. f. phys. Chem. 1911, Bd. 74, S. 253; Zeitschr. f. Biol. Berlin 1911, Bd. 57, S. 1. — 1. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 225. — 2. Derselbe, Ebenda 1910, Bd. 63, S. 177. — J. v. Braun, Liebigs Annalen 1911, Bd. 382, S. 1. — J. v. Braun und E. Müller, Bericht d. Dtsch. Chem. Ges. 1917, Bd. 50, S. 290. — Brown und Fraser, zitiert nach Boehm in Heffter Handbuch. — v. Brücke, Pflügers Arch. 1908, Bd. 124, S. 235. — Burn und Dale, Journ. of pharm. and exp. Therap. Bd. 6, S. 417. — Bürgi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 56, S. 101. — Curci, Arch. di farm. e therap. 1896, Bd. 4. — Dale, Bull. of John Hopkins hosp. Bd. 31, Nr. 356, zitiert nach Ber. über d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 109. — E. Frank, Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31. — 1. Fühner, Pflügers Arch. 1909, Bd. 129, S. 109. — 2. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 69. — 3. Derselbe, Berliner chem. Ges. Bd. 29, S. 2337. — 4. Fühner und Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 333. — Garten, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 243. — Gottlieb, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 1894, Bd. 27, S. 1599. — Hofmann, Höbold, Quoos, Liebigs Annalen 1912, Bd. 386, S. 304. — Hunt und Taveau, Public Health and Marine Hospital Service of the U. S. Hygienic Laboratory. Bull. Nr. 73. — Jordan, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 8, S. 15. — Karrer, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 1916, Bd. 49, S. 2057. — Launoy, Arch. de phys. et path. gén. Bd. 15. —

Derselbe, Cr. de la soc. de biol. Bd. 73, S. 456. — Marshall, Pharm. Journ. vom 3. V. 1913. — v. Möllendorff, Kolloid Zeitschr. Bd. 23. — Peiser, Diss. Königsberg 1920 (unter Fühner). — 1. Pohl, Arch. internat. de pharmakodynam. Bd. 13, S. 479. — 2. Derselbe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1915, Bd. 17, S. 370. — 3. Derselbe, Bericht d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 50, S. 290, zitiert bei J. v. Braun. — Riesser und Neuschloß, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 348. — Siebeck, Pflügers Arch. Bd. 150, S. 148. — E. Schmidt (und Meyer), Liebigs Annalen 1892, Bd. 268, S. 143. — Dieselben, Ebenda 1904, Bd. 337, S. 37. — Dieselben, Arch. d. Pharmacie 1904, Bd. 242, S. 305. — Schmiedeberg und Koppe, Muskarin. — P. Schultz, Engelmanns Arch. 1898, S. 47. — Schüller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920. Bd. 90, S. 196. — Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37, S. 325. — Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 1. — Vulpian, Arch. de phys. norm. et path. 1868, zitiert nach Meyer-Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie. — Walden, Zeitschr. f. Elektrochemie 1920, Bd. 26, S. 68. — Derselbe, Kolloidzeitschrift 1920, Bd. 27, S. 97.

XXIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Quantitative Studien über das Schicksal des Nikotins im Organismus nach Tabakrauchen.

Von

Dr. Paul Noether.

(Mit 5 Kurven.)

(Eingegangen am 20. III. 1923.)

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre[1]) haben die Gewißheit gebracht, daß das im Tabakrauch enthaltene Nikotin, früheren Meinungen entgegen, doch der Selbstzweck des Tabakrauchens ist. Wir sind genauestens darüber unterrichtet, wieviel vom Nikotin des Tabaks beim Rauchen zerstört wird, wieviel in den Rauch übergeht und haben auch eine gewisse Vorstellung davon, in welchen Größenordnungen sich die resorbierten Mengen bewegen müssen. Allerdings sind gerade diese letzten Angaben nur auf recht indirektem Wege gewonnen worden. Für die toxikologische, wie auch diätetische Bewertung des Rauchens wäre aber die Kenntnis der Verteilung des mit dem Tabakrauch aufgenommenen Nikotins, wie auch der Verweildauer im Körper von größter Wichtigkeit. Darüber ist noch nichts bekannt.

Die Mengen, um die es sich hier handeln kann, sind jedenfalls sehr klein und die quantitative chemische Analyse des Nikotins sehr verlustreich. Gadamer[2]) gibt an, daß Nikotin in kleinsten Mengen im Harn nachweisbar wird, »wenn die Vergiftung mit dem Tode

1) Sinnhold, Arch. d. Pharmazie Bd. 236, S. 193. — K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene Bd. 68, S. 319 (Literatur). — Hahn und Langer, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 90, S. 22. — Storm van Leeuwen, Dieses Arch. Bd. 84, S. 282. — J. P. Baumberger, Journ. of Pharmacolog. and exp. Ther. Bd. 21, S. 35.

2) Gadamer, Lehrb. d. chem. Toxikolog. 1909, S. 624.

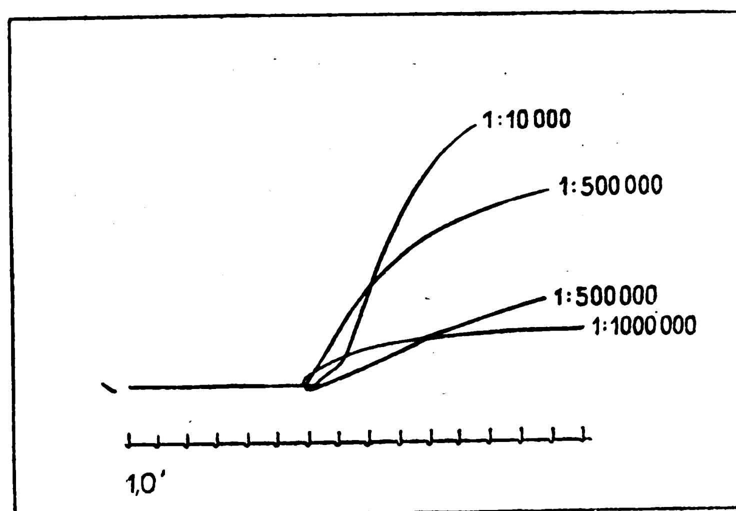
endet«. Mit solchen Methoden kann man nichts anfangen, wenn man die Verteilung des Genußmittels Nikotin erforschen will.

Die von Fühner[1]) gefundene Methode der Nikotinbestimmung auf pharmakologischem Wege mit Blutegeln, die noch in Konzentrationen von 1 : 2 000 000 möglich ist, gab den Weg, die offene Frage der Nikotinverteilung zu untersuchen.

1. Verteilungsversuche.

Zu den Versuchen wurden Meerschweinchen benutzt, denen subkutan eine eben überstehbare Dosis Nikotin beigebracht wurde (die Nikotintoxizität liegt bei rund 0,001 g pro 100 g Meerschweinchen). Die Tiere wurden nach 6 Stunden durch Verblutung getötet und zerlegt. Die zu prüfenden Organe wurden sofort mit Quarzsand zerrieben und mit wenig Kochsalzlösung extrahiert. Die Filtrate wurden in äquivalenten Mengen zur Prüfung an Blutegelsegmenten nach Fühner benutzt.

Das Blutegelpräparat ist wie alle sogenannten biologischen Meßpräparate wohl sehr empfindlich, aber im großen ganzen nicht scharf. Die Eichungskurvenschar der Kurve 1 zeigt zwar eine gewisse Proportionalität zwischen endlicher Kontraktionshöhe, oder auch Anstiegsgeschwindigkeit, aber die einzelnen Segmente desselben Tieres, noch



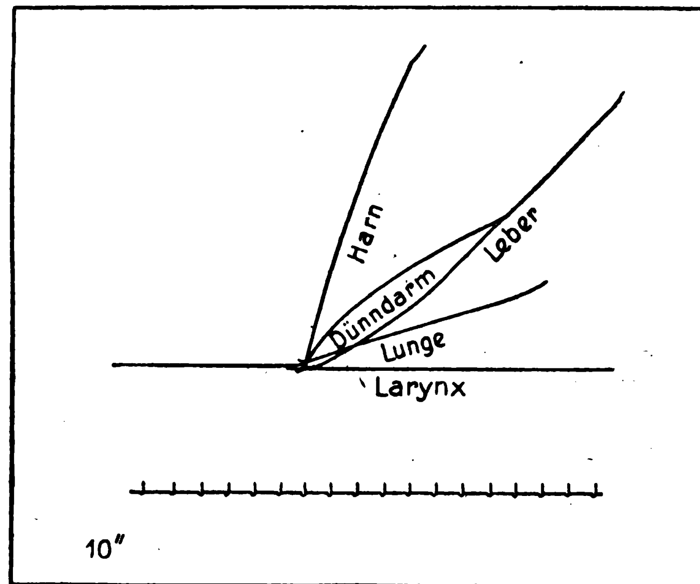
Kurve 1.

mehr die verschiedener Tiere, weichen doch so sehr und oft auseinander, daß ich auf eine ziffernmäßige Messung, also Titration der zu

1) Fühner, Nachweis u. Best. der Gifte auf physiolog. Wege 1922.

prüfenden Konzentrationen verzichtete und die gefundenen Ergebnisse nur als Vergleichs- bzw. Zeitwerte benutzte.

Über die Verteilung 6 Stunden nach der subkutanen Injektion der eben erträglichen Nikotindosis — das Tier lag während des größten Teils der Zeit schwer vergiftet — unterrichtet Kurve 2. Man



Kurve 2.

ist aus dem Ergebnis des Versuchs zur Annahme berechtigt, daß in diesem Moment die Hauptmenge des Nikotins schon im Harn war, also ausgeschieden, auch der Dünndarm enthielt beträchtliche Mengen. Es bleibt offen, ob dieses Darmnikotin ebenfalls in Ausscheidung sich befand. Die Annahme ist allerdings unwahrscheinlich, denn Darminhalt enthielt sehr wenig Nikotin. Auch Leber und Lunge enthielten recht nachweisbare Mengen Gift.

Die Larynxschleimhaut wurde untersucht, weil sich in der Literatur[1]) eine Angabe findet, daß beim Menschen subkutan injiziertes Nikotin »Kratzen im Hals« verursacht. Es wäre möglich, daß auch beim Rauchen derartige Insulte durch Nikotin Beschwerden machen könnten. Da indessen trotz der sehr starken Vergiftung dieses Versuchs die Trachealschleimhaut nikotinfrei war, wird das »Halskratzen« des Rauchers auf eine der vielen anderen Stoffe des Tabakrauches zurücklaufen.

1) R. Wahl, Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 10.

Der Nikotingehalt des Blutes war in dem mitgeteilten Versuch noch deutlich, wenn auch gering. An Tieren, die rasch einer subkutanen Injektion erlagen, war der Nikotingehalt im Blut beträchtlich höher. Die gemessenen Organextrakte wurden alle auf gleiches Volum gebracht. Ich teile nur den einen Versuch mit, da verschiedene Wiederholungen nichts prinzipiell Neues ergaben.

Ausscheidungsdauer.

Nachdem die Verteilungsversuche ergeben hatten, daß im Harn große Mengen Nikotin noch nach 6 Stunden nachweisbar waren, wurde die Ausscheidungsgeschwindigkeit systematisch untersucht.

Tabelle.

Zeitlicher Verlauf der Nikotinausscheidung im Harn.

Tier Nr.	Gewicht in g	Nikotin in mg	Zeit nach Vergiftung	Harnmenge in ccm	Nikotinreaktion
1	470	2,5	$1^3/_4$ Stunden	22	+
			$5^1/_2$ »	21	++
			8 »	10	+
			22 »	55	—
2	700	3,5	3 »	20	+
			7 »	42	++
			11 »	34	+
			16 »	60	—
3	750	3,5	5 Minuten	10	—
			2 Stunden	8	+
			5 »	50	++
			$10^1/_2$ »	35	+
			18 »	22	—

Das Ergebnis ist also, daß nach der parenteralen Einverleibung Nikotin etwa nach $1^1/_2$ Stunden im Harn erscheint und bis zu 10 Stunden lang ausgeschieden wird, mit anderen Worten, daß merkliche und wirksame Mengen Nikotin mindestens 10 Stunden nach der Einverleibung im Organismus enthalten sind. Es soll damit nicht gesagt sein, daß nach 10 Stunden die Ausscheidung erledigt ist und kein Nikotin mehr im Körper kreist oder an Organen fixiert ist. Aber die größte Menge verläßt in dieser Zeit den Körper, und da gleichzeitig auch die Erholung vor der Vergiftung einsetzte, darf man mit einiger Berechtigung schließen, daß zeitliche Verteilung und die Wirkung bei dieser akuten Vergiftung ziemlich parallel gehen.

2. Versuche am Menschen nach Tabakrauchen.

In diesen Versuchen wurde lediglich die Ausscheidung des Nikotins mit dem Harn der Zeit nach verfolgt. Das Nikotin wurde in der genußmittelartigen Weise durch Rauchen von Zigarren und Zigaretten bei verschiedenen Versuchspersonen appliziert. Vor dem Versuch mußten die gewohnheitsmäßigen Raucher einen Karenztag einschieben, bis der Harn als nikotinfrei befunden wurde.

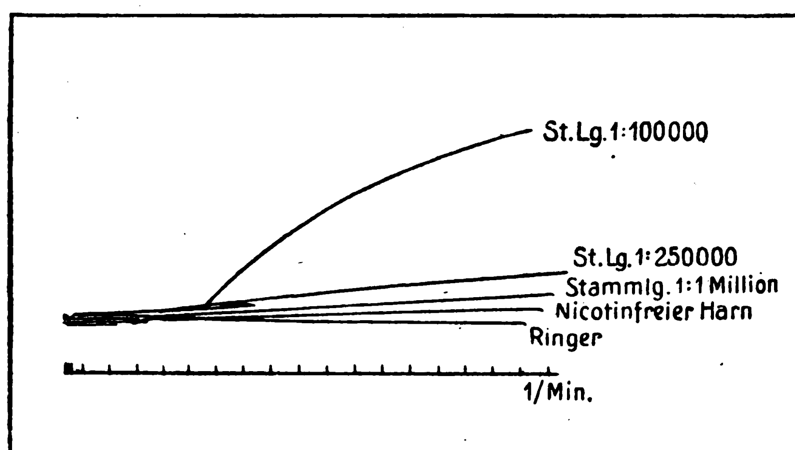
Da es sich bei diesen Nikotindosen um viel geringere Mengen wie in den vorigen Versuchen handeln mußte, wurden größere Mengen Harn (200 ccm) jeweils geprüft. Die Harne mußten einer chemischen Vorreinigung unterzogen werden, da sich bald zeigte, daß Harn an sich unter Umständen nikotinartig auf das Blutegelpräparat wirkt.

Die jeweils in Arbeit genommenen 200 ccm Harn wurden mit Natronlauge eben alkalisch gemacht und dann mit Wasserdampf 20 ccm Destillat übergetrieben. Das schwach alkalische Destillat wurde mit HCl gegen Phenolphthalein neutralisiert und schließlich mit einer Mischung von primärem und sekundärem Natriumphosphat des $P_h = 10^{-7}$ gepuffert. Bei der Destillation der Harne muß man mit großer Sorgfalt darauf achten, daß kein Ammoniak überdestilliert, der auch als Chlorammonium im Destillat das messende Präparat erregen würde. Dies läßt sich verhindern, indem man den Harn nur eben gerade alkalisch macht und jeden Überschuß von Lauge vermeidet. Bei der Neutralisation des Destillates muß quantitativ der Verbrauch der Salzsäure kontrolliert werden. Destillate, die mehr als 4—6 ccm n/10 HCl auf 25 ccm Destillat brauchen, sind zu verwerfen.

Das naheliegende Reinigen durch Ausäthern des Destillates ist ganz ungeeignet, da beim Schütteln mit Äther sich aldehydische Substanzen bilden, die allein schon auf das Blutegelpräparat kontrahierend wirken. Kontrollversuche mit den Destillaten normalen Harns zeigten, daß damit keine Kontraktion des Egelsegmentes erreicht wird, wohl aber ein durch Nikotin kontrahiertes zur teilweisen Erschlaffung gebracht wird. Die Kurve 3 zeigt das Verhalten eines Egelsegmentes in Ringer, in normalem Harn und in Testlösungen verschiedener Konzentration.

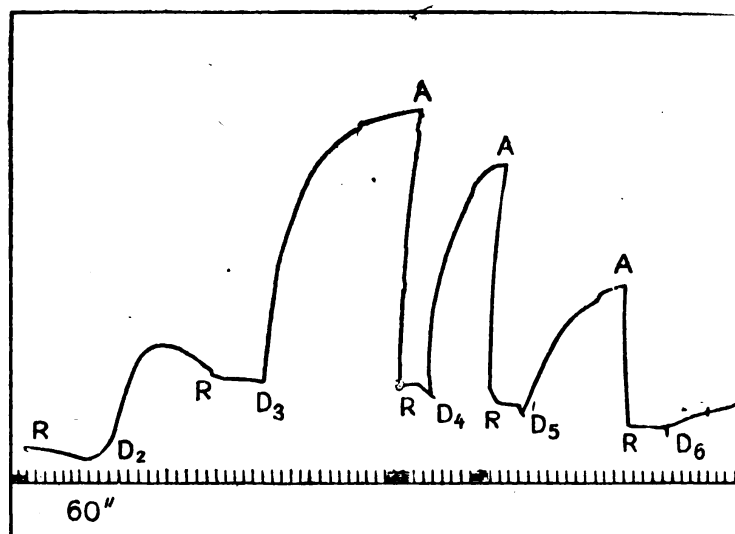
Da Nikotin im Körper sich wohl auch spaltet, wurde geprüft, ob etwa das dabei auftretende Pyridin auf den Egel wirkt. Lösungen bis $^1/_{1000}$ erwiesen sich als ganz unwirksam.

Man kann demnach mit hinreichender Gewißheit annehmen, daß die erhaltenen positiven Resultate Nikotinwirkungen sind.



Kurve 3.

Kurve 4 repräsentiert einen Rauchversuch am Menschen. Es wurde ohne weitere Kautelen eine mittelstarke Zigarre geraucht.

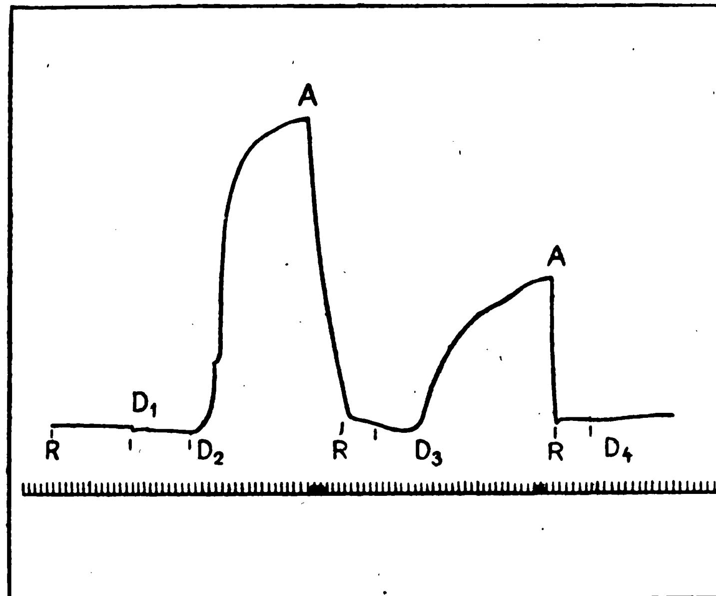


Kurve 4.

Während das Harndestillat vor dem Rauchen ohne Wirkung auf das Egelsegment war (R—D_2), trat in dem nach 1 1/2 Stunden entleerten Harn die deutliche Reaktion D_2 auf, die durch Waschen mit Ringer zum Stillstand gebracht wurde. Bei D_3 wurde das Präparat in das Destillat von Harn nach 2 1/2 Stunden nach dem Rauchen gebracht, Erfolg maximale Kontraktion, diese bei A—R durch Waschen gelöst, die Versuche $D_4 \cdot D_5 \cdot D_6$ sind dann 4, 5 und 6 Stunden nach dem Rauchen angestellt.

Die Nikotinausscheidung war in diesem Versuch nach 6 Stunden noch nicht völlig beendet, deshalb wurde in einem anderen die Ausscheidung längere Zeit verfolgt.

In Kurve 5 ist D_2 die Wirkung nach $2\frac{1}{2}$, D_3 nach 4, D_4 nach 12 Stunden.



Kurve 5.

Zahlreiche Wiederholungen ergaben keinen Widerspruch, so daß man die Ausscheidungsdauer des Nikotin nach Genuß einer Zigarre auf rund 8 Stunden schätzen kann.

Versuche mit Zigarettenrauchen ergaben, daß schon nach Genuß von zwei Zigaretten Nikotin im Harn erscheint.

Es wurden ferner Versuche an Nichtrauchern angestellt. Dabei ergab sich weder in der Intensität der Ausscheidung, noch in deren Dauer irgendein Unterschied gegen den Gewohnheitsraucher, trotzdem die physiologischen Wirkungseffekte die Ungewohnheit der Versuchspersonen deutlich bemerkbar machte.

Auch der starke Raucher — Kettenraucher — wird durch eine 12stündige Rauchkarenz nikotinfrei in seinem Harn, also vermutlich auch im Körper. 2 Stunden nach der ersten Morgenzigarre hat er dann prompt wieder Nikotin im Harn.

Beurteilt man nach diesen Versuchen die Rauchgewohnheit, so läßt sich folgendes sagen:

Die Applikation des dampfförmigen Nikotins auf die Nasenschleimhaut ist hinsichtlich der günstigen Resorption eine zweckmäßige und von den amerikanischen Ureinwohnern mit offenbar gutem Instinkt erprobt.

Das Nikotin selbst ist bei dieser Art der Einverleibung hinsichtlich akuter Wirkungen von ziemlicher Flüchtigkeit und, mit allerlei Reserve zu sagen, auch leidlicher Harmlosigkeit, denn es wird rasch im Harn ausgeschieden, bzw. der Körper ist nach kurzer Zeit nikotinleer.

Da die Ausscheidungszeiten für den ungewohnten, den gewohnten und den starken Raucher die gleichen sind, ist an Kumulation und Magazinierungen im Körper nicht recht zu denken, man kann im Gegenteil annehmen, daß während der Nacht der Körper wieder nikotinfrei wird.

Die Frage der chronischen Vergiftung durch Nikotin und Rauchen soll damit nicht berührt werden.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.


3 5558 002 415 947